

Dissertação  
Mestrado Integrado em Medicina

**OS MECANISMOS INFLAMATÓRIOS NA RINOSSINUSITE  
CRÓNICA  
(Revisão Bibliográfica)**

Pedro Miguel Freitas Lino de Oliveira Vieira

Orientador: **Prof. João Pinto Ferreira**

Porto 2014

Dissertação  
Mestrado Integrado em Medicina

**OS MECANISMOS INFLAMATÓRIOS NA RINOSSINUSITE  
CRÓNICA  
(Revisão Bibliográfica)**

Pedro Miguel Freitas Lino de Oliveira Vieira

Orientador: **Prof. João Pinto Ferreira**

Porto 2014

## Resumo

A Rinossinusite Crónica é uma síndrome clínica caracterizada por inflamação persistente sintomática da mucosa nasal e dos seios paranasais. Pode ser classificada em Rinossinusite Crónica com ou sem Pólipos Nasais.

A interação disfuncional ambiente-hospedeiro é atualmente considerada pela comunidade científica como o modelo que melhor explica a patogénese desta doença. É pois fundamental estudar o modo de atuação dos diferentes triggers inflamatórios – bactérias, fungos, vírus, alérgenos e toxinas ambientais – e as principais vias inflamatórias nos quais estes atuam e que podem estar alteradas no hospedeiro, aumentando a suscetibilidade deste.

Alterações da resposta imune inata podem predispor ao desenvolvimento de Rinossinusite Crónica, entre elas a diminuição da função de barreira e a diminuição da secreção antimicrobiana.

Por outro lado, a expressão diferencial de citocinas e quimiocinas pelas células residentes na mucosa pode desencadear respostas imunes adquiridas distintas, que podem condicionar perfis distintos de infiltração celular característicos dos vários subgrupos de doença.

Os mecanismos de *remodelling* da matriz extracelular, do tecido ósseo subjacente e as alterações da quantidade e viscosidade do muco podem também contribuir de forma significativa para a etiopatogénese de Rinossinusite Crónica.

Finalmente, alterações da via dos eicosanóides podem ser responsáveis pela criação de um ambiente proinflamatório que potencia o desenvolvimento de Rinossinusite Crónica.

A compreensão dos principais mecanismos subjacentes à Rinossinusite Crónica tem sido objeto de intensa investigação nos últimos anos.

Palavras-chave: Rinossinusite, pólipos, *triggers*, epitélio, mucosa, imunidade, recetores, mediadores, *remodelling*, eicosanóides.

## Agradecimentos

Em primeiro lugar, gostaria de agradecer ao Professor João Pinto Ferreira, pela orientação ao longo deste projeto, pelos conhecimentos transmitidos durante as aulas de Otorrinolaringologia que me inspiraram a realizar este trabalho e pela disponibilidade e apoio concedidos.

Finalmente e não menos importante, gostaria de agradecer aos meus pais, pela paciência, pela insistência e pelo cuidado que tiveram comigo ao longo destes anos. Nunca desistiram e incentivaram-me sempre a continuar.

## Abreviaturas

ADN	Ácido Desoxirribonucleico
AMCase	Enzima Ácido Quitinase de Mamíferos
ARN	Ácido Ribonucleico
BAFF	Fator Ativador das Células B
CCL	Ligando de quimiocina (família C-C)
CLIs	Células Linfóides Inatas em Circulação
COX	Cicloxigenase
CpG	Citosina-Guanina
CTFR	Regulador da Condutância Transmembranar da Fibrose Cística
CYSLTR	Recetor de Leucotrienos Cisteínicos
DP <sub>1</sub>	Recetor D-prostanóide
DPOC	Doença Pulmonar Obstrutiva Crónica
DSG2	Desmogleína-2
EMMPRIN	Indutor de Metaloproteínases de Matriz Extracelular
EP <sub>1</sub>	Recetor E-prostanóide
FC	Fibrose Cística
FCDP	Fator de Crescimento Derivado das Plaquetas
FCE	Fator de Células Estaminais
FCEV	Fator de Crescimento Endotelial Vascular
FIH-1 $\alpha$	Fator Indutível de Hipóxia-1 $\alpha$
GM-CSF	Fator Estimulador de Colónias de Granulócitos/Macrófagos
IFN- $\gamma$	Interferão gama
Ig	Imunoglobulina
IL	Interleucina
iNOS	Enzima Sintetase de Óxido Nítrico Indutível
IRF-3	Fator Regulador de Interferão-3
KCN	Pólipos Citoquina Chave Negativas
kDa	Quilodaltons
LEKTI	Inibidor Linfoepitelial <i>Kazal-type</i> relacionado
LCTs	Linfócitos Citotóxicos
LL-37	Catelicidina
MEC	Matriz Extracelular

MCP	Proteína Quimiotóxica de Monócitos
MHC	Complexo Maior de Histocompatibilidade
MMPs	Metaloproteinases de Matriz
MUC	Mucina
NLR	Recetores do tipo <i>Nod</i>
NF-kB	Fator Nuclear kappa de cadeias leves Ativador de Células B
NK	Células <i>Natural killer</i>
PAI-1	Inibidor de Ativador de Plasminogénio-1
PAR	Recetores Ativados por Proteases
PCE	Proteína Catiónica Eosinofílica
PMADs	Padrões Moleculares Associados ao Dano
PMAPs	Padrões Moleculares Associados ao Patogénio
NO	Óxido Nítrico
PG	Prostaglandina
PGI <sub>2</sub>	Prostaciclina
PGP	N-Acetil-Gly-Pro
PLUNC	Proteína Clonal Epitelial Nasal Palato Pulmonar
PRRs	Recetores de Reconhecimento de Padrões
RA	Rinite Alérgica
RANTES	Regulado na Ativação, Células T Normais Expressas e Secretadas
RNS	Radicais de Nitrogénio
ROS	Radicais de Oxigénio
RSA	Rinossinusite Aguda
RSC	Rinossinusite Crónica
RSCcPN	Rinossinusite Crónica Com Pólipos Nasais
RSCsPN	Rinossinusite Crónica Sem Pólipos Nasais
RSFA	Rinossinusite Fúngica Alérgica
RRP	Recetor de Reconhecimento de Padrões
RCT	Recetor de Células T
STAT	Tradução e Transcrição de Sinal
TC	Tomografia Computorizada
TGF- $\beta$	Fator de Crescimento e Transformação Beta
Th	<i>T helper</i>
TIMPs	Inibidores Teciduais de Metaloproteinases
TLR	Recetores do tipo <i>Toll</i>

TNF- $\alpha$	Fator de Necrose Tumoral Alfa
TXA <sub>2</sub>	Tromboxano
uPA	Ativador de Plasminogénio Uroquinase
VCAM-1	Proteína de Adesão Celular Vascular -1

## Índice

Resumo.....	iii
Agradecimentos .....	iv
Abreviaturas .....	v
Introdução.....	1
1. O papel dos <i>triggers</i> inflamatórios.....	2
1.1. Bactérias.....	2
1.2. Fungos .....	3
1.3. Alergénios.....	4
1.4. Vírus.....	5
1.5. Toxinas ambientais.....	5
2. As vias inflamatórias do hospedeiro .....	6
2.1. Barreira mecânica .....	6
2.2. As células epiteliais .....	7
2.2.1. Recetores.....	7
2.2.2. Moléculas de defesa das células epiteliais.....	7
2.2.3. Citoquinas e quimiocinas .....	8
2.2.4. Moléculas Co-estimulatórias.....	8
2.2.5. Enzimas inflamatórias, ROS e RNS .....	8
2.3. As células dendríticas .....	9
2.4. Macrófagos.....	9
2.5. Eosinófilos .....	10
2.6. Neutrófilos.....	11
2.7. Mastócitos.....	12
2.8. Linfócitos B, plasmócitos e imunoglobulinas .....	13
2.9. Linfóides T e padrões de citocinas.....	14
2.9.1. Células Linfóides Inatas de Circulação .....	15
2.9.2. Linfócitos T citotóxicos .....	16
2.9.3. As células NKT .....	16
2.9.4. Linfócitos T de memória.....	16
3. <i>Remodelling</i> .....	17
4. A via dos Eicosanoides e do Ácido Araquidónico .....	20
Conclusão .....	22
Bibliografia .....	24



## Introdução

A RSC é uma síndrome clínica caracterizada por inflamação persistente sintomática da mucosa nasal e dos seios perinasais.

Como esta inflamação ocorre na interface com o ambiente externo, foi levantada a hipótese ainda não comprovada de que resulta de uma resposta imune inadequada ou excessiva a agentes estranhos provenientes das vias respiratórias ou nasofaringe com inflamação persistente da mucosa nasosinusal (Kern et al, 2008).

Porém, numa pequena percentagem de casos de sinusite odontogénica ou iatrogénica, são processos dos seios perinasais que originam secundariamente a inflamação nasal. Raramente, pode desenvolver-se secundariamente a processos inflamatórios intrínsecos da mucosa (granulomatose de Wegener, sarcoidose). Finalmente, pode estar associada a fatores genéticos do hospedeiro (FC, por exemplo) ou imunodeficiência sistémica.

Na esmagadora maioria dos casos, a etiologia e patogénese permanece obscura – RSC Idiopática. A RSC Idiopática tem sido dividida em RSC com ou sem pólipos nasais.

A RSCsPN está mais associada à obstrução mecânica do complexo osteomeatal, enquanto a RSCcPN é geralmente atribuída a uma resposta mais difusa da mucosa (Leung et al, 2011). A investigação atual sugere processos inflamatórios separados, mas provavelmente mecanismos sobrepostos. Considera-se que a inflamação crónica da RSC resulta principalmente de uma interação ambiente-hospedeiro disfuncional.

A identificação dos agentes que acionam os mecanismos inflamatórios secundários tem sido um importante foco de pesquisa desde há muitos anos.

## 1. O papel dos *triggers* inflamatórios

### 1.1. Bactérias

As RSAs bacterianas incorretamente tratadas podem levar ao desenvolvimento de RSC. Embora as bactérias desencadeiem exacerbações infecciosas agudas de RSC, o seu papel na etiopatogénese não é claro.

A flora microbiótica nasal é complexa. Análise de amostras de vestíbulos nasais demonstram múltiplas espécies bacterianas, predominantemente *Staphylococci* e *Corynebacterium* (Hilty et al, 2010). As duas famílias estão inversamente correlacionadas, sugerindo uma relação de antagonismo entre elas (Lemon et al, 2010).

*Staphylococcus aureus* e *Staphylococcus epidermidis* parecem competir entre si (Frank et al, 2010). A primeira está aumentada em RSC, enquanto a segunda parece estar aumentada em controlos (Araujo et al, 2003).

As bactérias comensais interferem com o crescimento de agentes patogénicos e modulam a resposta imune. Ratos criados em ambientes sem bactérias comensais quando expostos a ovalbumina geraram respostas Th2 acentuadas nas vias respiratórias. Este efeito foi revertido quando se introduziram bactérias comensais (Herbst et al, 2011).

*Staphylococcus aureus* é a bactéria mais comum na RSCcPN ocidental, com incidência muito menor na RSCcPN asiática (Ba et al, 2011). Contudo, a sua presença ou ausência não implica ou elimina o seu papel na etiopatogenia.

A “hipótese superantigénio *Staphylococcus*” defende que os superantigénios inclinam a resposta no sentido Th2, promovendo a síntese de IL-4 e IL-5; inibem a resposta T regulatória, com inibição da síntese de TGF- $\beta$  e IL-10 (Bachert et al, 2008); aumentam a migração e a sobrevivência de eosinófilos e mastócitos (Huvenne et al, 2010), e promovem o dano e *remodelling* observados na RSCcPN ocidental (Wang et al, 2010).

Porém, em apenas 50% dos doentes com RSCcPN foi demonstrada exposição local prévia aos superantigénios (Bachert et al, 2001), sendo os restantes fenotipicamente semelhantes, sugerindo que os superantigénios não são absolutamente necessários para a resposta inflamatória típica.

Os doentes com FC apresentam elevados níveis de *Staphylococcus* e formação de pólipos, mas não evidenciam efeitos diretos de superantigénios (Kern et al, 2008). Estas considerações levaram muitos investigadores a considerar o *Staphylococcus aureus* como um modificador da doença ao invés de desempenhar um papel etiológico direto.

O papel dos biofilmes bacterianos permanece pouco claro. Os biofilmes são estruturas altamente organizadas compostas por comunidades de bactérias encaixadas dentro de uma MEC protetora. A formação de biofilmes em superfícies como a mucosa nasossinusal reflete uma estratégia universal para a sobrevivência das bactérias em condições subótimas para o crescimento (Fokkens et al, 2012).

Os biofilmes foram recuperados em RSCcPN e RSCsPN mas não em controlos, com taxas que variam de 30 a 100%, provavelmente refletindo diferentes metodologias de deteção (Kien HR, 2009). Várias espécies foram associadas a biofilmes incluindo *Hemophilus influenzae*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa* e *Moraxella catarrhalis* (Foreman et al, 2009).

A presença de *Pseudomonas aeruginosa* e particularmente *Staphylococcus aureus* foi associada a prognóstico pós-cirúrgico desfavorável (Psaltis et.al, 2008) e *Hemophilus influenza* a um prognóstico mais favorável (Singhal et al, 2011). Os biofilmes podem libertar periodicamente bactérias em livre circulação desencadeando exacerbações de RSC e resistências a terapêuticas de primeira linha (Palmer et al, 2005).

Os biofilmes de *Staphylococcus aureus* podem promover uma resposta Th2 adaptativa independente da resposta a superantígenos (Foreman et al,2011), embora um estudo anterior tenha demonstrando um enviesamento Th1, porém este não se limitou a biofilmes estafilocócicos (Hekiart et al, 2009).

A rutura do epitélio pode permitir efeitos inflamatórios mediados por biofilmes na mucosa (Wood et al, 2011). No geral, é amplamente aceite que os biofilmes são uma adaptação bacteriana que promove a resistência às defesas do hospedeiro e aos antibióticos, fomentando a doença recalcitrante. É possível que as terapias dirigidas aos biofilmes possam vir a ser úteis no tratamento da RSC.

## 1.2. Fungos

O papel dos fungos tem gerado muita controvérsia (Ebbens et al, 2009). Os fungos são presença intranasal em quase 100% de doentes e controlos (Ponikau et al,1999).

A “Hipótese Fungos” defende que uma resposta excessiva não mediada por IgE a fungos *Alternaria* seria o *trigger* patogénico primário na maioria das formas de RSC (Sasama et al, 2005).

Células mononucleares de sangue periférico de doentes com RSC expressaram níveis elevados de citocinas Th1 e Th2 em resposta à estimulação com doses suprafisiológicas de antígenos *Alternaria in vitro* (Shin et al, 2004). Além disso, um componente de 60 kDa de *Alternaria* provocou desgranulação dos eosinófilos via recetor PAR *in vitro* (Inoue et al, 2005).

As proteínas fúngicas seriam então apresentadas às células T sensibilizadas induzindo uma resposta de citocinas que atrairia e ativaria eosinófilos e em seguida seriam o alvo dos eosinófilos, com desgranulação e dano na mucosa.

Porém, os eosinófilos não fazem normalmente parte da resposta imune antifúngica (Romani et al, 2011). A maioria dos doentes destes estudos tinham asma concomitante, pelo que a hiperreatividade observada poderia refletir o desencadeamento da asma (Ebbens et al, 2009) Além disso, outras tentativas de replicar as respostas observadas falharam (Douglas et al, 2007).

No entanto, o interesse por fungos gerou ensaios com agentes antifúngicos intranasais tópicos que inicialmente forneceram apoio misto à hipótese (Ponikau et al, 2006). Um ensaio extenso multicêntrico, duplamente cego e randomizado utilizando anfotericina intranasal não demonstrou eficácia clínica (Ebbens et al, 2006).

A visão de fungos como o antígeno universal ou primário largamente desapareceu, mas isso não elimina os fungos como fator de etiopatogenia, como será abordado mais à frente.

Existe um subconjunto de doentes cujas células mononucleares do sangue periférico secretam citocinas Th2 em resposta a antígenos fúngicos e apresentam IgEs específicas na mucina eosinofílica e mucosa, que foi denominado como RSFA (Luong et al, 2009).

Este subgrupo foi proposto como imunologicamente distinto (Hutcheson et al, 2010), porém, existem pólipos nasais com mucina eosinofílica espessa semelhante, mas sem reação alérgica a fungos ou com fungos observáveis em histologia (Chakrabarti et al, 2009). A presença ou ausência de alergia fúngica ou fungos na mucina eosinofílica não tem efeitos na histologia, infiltrado inflamatório, eosinofilia tecidual ou proliferação de células mononucleares específicas. (Pant et al, 2006).

### 1.3. Alergénios

Na RA ocorre sensibilização de células dendríticas e linfócitos T CD4+ *naïve* para antígenos estranhos na mucosa, formando-se linfócitos Th2 específicos e plasmócitos secretores de IgE. A exposição antígenica subsequente resulta na ligação cruzada de IgE à superfície de mastócitos, com subsequente desgranulação e libertação de citocinas Th2 que recrutam células inflamatórias, nomeadamente eosinófilos (Pawankar et al, 2011).

A patogénese da RSC é pouco clara, mas alguns destes mecanismos estão sobrepostos. Os sintomas de RA coincidem substancialmente com os de RSC, embora de forma menos severa (Tomassen et al, 2011).

Tecnicamente, a RA poderia ser denominada Rinossinusite Alérgica, exibindo inflamação crónica das mucosas nasal e sinusal, pelo menos na RA perene, que tem um perfil inflamatório

mais intenso do que RA intermitente (Liu et al, 2010). A RA poderia então ser vista apenas como um mecanismo de inflamação da mucosa nasossinusal, compartilhando os mesmos mecanismos inflamatórios da maioria das formas de RSC.

Contudo, a sua contribuição no quadro inflamatório total é limitada, uma vez que a sua presença não influencia a gravidade dos sintomas, a extensão da doença na TC ou a probabilidade de fracasso na cirurgia quando comparada com a RSC não alérgica. (Pearlman et al, 2009). Além disso, a não exposição a alérgenos e a imunoterapia aliviaram ligeiramente os sintomas associados a rinite, mas não reverteram a doença nasossinusal.

A conclusão mais razoável é a de que a RA é um problema sobreposto que contribui de forma variável mas modesta na maioria dos pacientes com RSC. Notáveis exceções podem ser: os doentes com pólipos nasais e vários testes cutâneos positivos sugerindo falha generalizada da barreira (Kern et al, 2008), doentes com RSFA (Ryan et al, 2011) e doentes com IgEs policlonais locais sem atopia sistémica (Bachert et al, 2008).

#### 1.4. Vírus

A defesa contra vírus respiratórios envolve imunidade inata e adaptativa, desencadeando inflamação dos seios demonstrável na TC (Gwaltney et al, 1994). Porém, presume-se que seus efeitos sejam transitórios e pouca atenção tem sido dada à associação com RSC (Kohlmeier et al, 2009).

Desconhece-se se poderão atuar como *triggers* acionando o evento inicial que predispõe ao desenvolvimento de RSC (Wood et al, 2011).

Na Asma, infecções virais na primeira infância estão associadas com o desenvolvimento posterior da doença, induzindo mudanças epigenéticas duráveis que se manifestam aquando de uma nova exposição (Sly et al, 2010).

As infecções virais superiores foram implicadas nas exacerbações de Asma e DPOC (Jackson and Johnson, 2010), presumindo-se que podem preceder episódios de RSA bacteriana. Embora faltem dados *in vivo*, estudos *in vitro* utilizando ARN de cadeia dupla e fumo do tabaco demonstraram aumento da expressão de RANTES nas células epiteliais nasais, citocina que promove uma resposta eosinofílica *in vivo* (Yamin et al, 2009).

#### 1.5. Toxinas ambientais

A exposição a fumo do tabaco, ozono, enxofre, dióxido de carbono, dióxido de nitrogénio e partículas poluentes do ar pode provocar danos no epitélio, desencadeando a

produção de ROS e RNS que induzem stress oxidativo e nitrosativo, secreção de citocinas pró-inflamatórias, apoptose epitelial e diminuição da função de barreira.

Foram relatadas alterações da secreção e da frequência de batimentos ciliares (Pedersen, 1983) e indução da formação de biofilmes com o fumo do tabaco (Goldstein-Daruech et al, 2011). Foi também detetada maior prevalência de RSC e resposta menos favorável à cirurgia em fumadores (Krzekzi et al, 2011). Como foi referido anteriormente, o fumo do tabaco em combinação com infeção viral pode desencadear exacerbações agudas de RSC.

Porém, os efeitos pró-inflamatórios do fumo do tabaco nas vias aéreas superiores parecem ser sofrer *downregulation* ao longo do tempo. (Huvenne et al, 2010). Estudos de prognóstico não demonstraram um efeito negativo forte do tabagismo (Rudmik et al, 2011), argumentando contra um papel significativo na etiopatogénese.

## 2. As vias inflamatórias do hospedeiro

Foi proposto que alterações da resposta imune inata predisõem ao desenvolvimento de RSC (Kern et al, 2008). Esta hipótese muda a ênfase em identificar agentes exógenos singulares e implica a suscetibilidade do hospedeiro como o principal fator na patogénese de RSC. Um painel de especialistas recentemente foi mais longe levantando a hipótese de todos os doentes com RSC poderem ser imunodeficientes de alguma forma (Bachert et al, 2009)

Contudo, embora a associação com Asma esteja bem estabelecida, a prevalência de outras doenças inflamatórias crónicas em RSC não é significativamente superior ao normal (Chandra et al, 2011). Estas observações sugerem que se estas anormalidades estão presentes, serão mediadas por processos centrados na mucosa.

### 2.1. Barreira mecânica

Existe elevada prevalência de inflamação nasossinusal em distúrbios genéticos que afetam o fluxo mucociliar como FC e Discinésias Ciliares primárias (Antunes et al, 2009). Os heterozigóticos para mutações CFTR também têm maior incidência de RSC (Cutting et al, 2005). Adicionalmente, na RSC idiopática, há evidências de disfunção ciliar em culturas de epitélios (Chen et al, 2007). O aumento da viscosidade do muco correlaciona-se com a gravidade de RSC (Salto et al, 2010) e os fármacos que reduzem a viscosidade foram propostos como agentes terapêuticos (Virgin et al, 2011, Azbell et al, 2010, Zhang et al, 2011).

Na RSCcPN, foram detetados níveis baixos das proteínas dos desmossomas DSG2 e DSG3 (Zuckerman et al, 2008) e das proteínas das junções oclusivas claudina e ocludina (Rogers et al, 2011), e défice de LEKTI, proteína que protege a barreira mecânica de ataques de proteases e da penetração por agentes estranhos (Richer et al, 2008).

O aumento da permeabilidade e do transporte iónico através da barreira tem sido proposto como um mecanismo para o edema tecidual na RSCcPN (Schleimer et al, 2007).

## 2.2. As células epiteliais

### 2.2.1. Recetores

As células epiteliais nasossinusais reconhecem PMAPs e PMADs através de RRP, secretando moléculas inatas, citocinas e quimiocinas (Sha et al, 2004).

Os TLR reconhecem PMAPs intra ou extracelulares, como lipopolissacarídeos da parede celular bacteriana ou ilhas de CpG não metiladas do ADN do patógeno, e desencadeiam a expressão de genes pró-inflamatórios via NF- $\kappa$ B, AP-1 e IRF3 (Vroling et al, 2008).

Estudos demonstraram aumento de ARNm de TLR2 em pólipos de FC (Claeys et al, 2005) e diminuição de ARNm de TLR2 e TLR9 em amostras de RSCcPN (Ramanathan et al, 2007). Estes resultados não foram ainda confirmados ao nível proteico nem há dados que demonstrem um défice funcional de sinalização TLR em doentes com RSC.

Os NLR podem também estar aumentados no epitélio de RSCcPN, podendo diminuir de número com o uso de esteróides nasais. (Mansonn et al, 2011)

Estas células expressam também PARs, recetores ativados por proteases endógenas e exógenas de fungos, bactérias e alérgenos. PAR-2 está aumentado em RSCcPN e RSCsPN (Rudack et al, 2007).

### 2.2.2. Moléculas de defesa das células epiteliais

Não há uma tendência universal das moléculas de defesa na RSC. As proteínas de complemento (Van Zele et al, 2009), LL-37 (Kim et al, 2003), surfactante A (Lee et al, 2006) e a enzima AMCase (Ramanathan et al, 2006) estão aumentadas presumivelmente de forma compensatória, mas a lactoferrina (Psaltis et al, 2007) e as proteínas antimicrobianas S100 (Tieu et al, 2010) estão diminuídas.

A proteína antimicrobiana PLUNC, secretada pelo epitélio glandular, está diminuída em RSCcPN e pode ser relevante pois possui propriedades anti-biofilme (Seshadri et al, 2009).

A diminuição de moléculas de defesa do hospedeiro sugeriu a hipótese de que um defeito nasossinusal primário da imunidade inata contribuiria para a proliferação microbiana e patogénese num subgrupo de doentes (Tieu et al, 2009).

No entanto, foi demonstrado que citocinas Th2 podem causar *downregulation* da produção de beta-defensina humana 2 e de proteína surfactante A (Ramanathan et al, 2008).

Faltam evidências para perceber se esta diminuição da resposta imune inata é constitutiva ou induzida pela inflamação Th2.

A citocina IL-22, que se liga a IL-22R, ativando o fator de transcrição STAT3, regula a produção de moléculas de defesa pelas células epiteliais das vias aéreas, incluindo a família S100. Foi relatada diminuição de IL-22R em RSCcPN (Ramanathan et al, 2007), com possível compromisso local da via STAT3 (Peters et al, 2010).

### 2.2.3. Citoquinas e quimiocinas

As células epiteliais das vias respiratórias produzem, tipicamente em resposta à estimulação dos recetores RRP e PAR, uma variedade de citocinas e quimiocinas (Vroling et al, 2008) que promovem a inflamação, o recrutamento celular e a polarização de células dendríticas, moldando a natureza da resposta das células T aos antígenos (Hammad et al, 2008).

Estudos demonstram que os corticosteroides atuam fazendo *upregulation* da secreção de agentes antimicrobianos e *downregulation* da secreção de citocinas pelas células epiteliais. Este efeito bimodal pode ser responsável pela sua eficácia clínica na RSC (Watanabe et al, 2004).

### 2.2.4. Moléculas Co-estimulatórias

A expressão de homólogos da família de moléculas co-estimulatórias B7, que fazem *downregulation* das células T, está aumentada em doentes com RSC (Kim et al, 2005) e é induzida por TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$  e infeção viral (Heinecke et al, 2008), porém a sua relevância para as exacerbações virais de RSC não é clara.

### 2.2.5. Enzimas inflamatórias, ROS e RNS

As enzimas envolvidas na produção de ROS são importantes na produção de mucina, reparação epitelial, imunidade inata e resposta a toxinas ambientais. Produzem também uma molécula antimicrobiana seletiva – hipotiocianito – cuja via está defeituosa na FC (Avila et al, 2005). As ROS são neutralizadas por enzimas *scavenger* e antioxidantes das células epiteliais. Se estes mecanismos estão sobrecarregados, ocorre síntese de citocinas proinflamatórias; *stress* oxidativo adicional pode levar à morte celular (Seshadri et al, 2009).

As RNS podem interagir com ROS para causar dano tecidual. O NO induzido, produzido pelas sintetases iNOS presentes em células epiteliais e macrófagos em resposta a estímulos endógenos e exógenos, tem efeitos proinflamatórios e antimicrobianos, podendo regular a apoptose e a frequência de batimento ciliar (Lindberg et al, 1997 Set).



Os seios perinasais produzem quantidades muito elevadas de NO que podem limitar a colonização bacteriana (Lundberg et al, 1995), inibindo o crescimento de biofilmes de *Staphylococcus aureus* (Jardeleza et al, 2011); porém, estes níveis podem promover o crescimento de outras bactérias.

Estudos indicam baixos níveis de NO nasal na RSCsPN (Lindberg et al, 1997 Jan) e níveis muito baixos na RSCcPN (Colantonio et al, 2002), sugerindo nesta última um possível defeito das vias metabólicas de produção de NO (Cannady et al, 2007)

Porém, a cirurgia endoscópica sinusal reduz a concentração de NO nos seios operados (Kiriheine et al, 2002). Além disso, uma crítica fundamental sobre estes estudos incide sobre a medição ocorrer no lúmen e não na superfície da mucosa ou no muco onde as defesas inatas atuam (Phillips et al, 2011).

### 2.3. As células dendríticas

As células dendríticas ativam a imunidade inata e adquirida, capturando e apresentando antígenos e secretando mediadores inflamatórios solúveis (Hammad et al, 2011).

As células dendríticas mieloides podem estar diminuídas na RSCcPN e isso explicaria o enviesamento Th2 observado (Kirsche et al, 2010). Outros estudos demonstraram aumento de células dendríticas e de CCL2 e CCL20 – quimiocinas que atuam sobre células dendríticas imaturas – na RSCcPN, comparativamente com RSCsPN e controlos (Ayers et al, 2011).

Baixos níveis de vitamina D3, molécula com efeitos imunorreguladores sobre as células dendríticas, foram encontrados na RSCcPN, sugerindo um papel potencial como terapia de reposição (Mulligan et al, 2011).

### 2.4. Macrófagos

Macrófagos, presumivelmente M1, estão aumentados em doentes com FC em comparação com controlos e RSC. (Sobol et al, 2002).

Já os macrófagos M2, que expressam níveis elevados de recetor de manose de macrófagos, estão presentes em grande número na RSCcPN em comparação com RSCsPN, FC ou controlos (Martinez et al, 2008).

Na RSCcPN, o recrutamento de macrófagos pode ocorrer por ação dos eosinófilos, que secretam CCL23 (Poposki et al, 2011). Seguidamente, são ativados pela via alternativa no meio de citocinas Th2, convertendo-se para o tipo M2 (Martinez et al, 2008). Estes macrófagos M2 parecem ter uma capacidade diminuída de fagocitar *Staphylococcus aureus* (Krysko et al, 2011), e secretam elevados níveis de CCL18, uma quimiocina para células dendríticas, células T *naïve* e todas as células Th2 (Peterson et al, 2011).

## 2.5. Eosinófilos

A eosinofilia tecidual é muito maior na RSCcPN, independentemente da atopia (Van Zele et al, 2006), sugerindo que os eosinófilos podem ser críticos para a formação de pólipos. Porém, esta relação não é mantida em pólipos asiáticos, com menos de 50% com eosinofilia acima dos controlos (Zhang et al, 2006), e em 20% dos pólipos caucasianos (Payne et al, 2011).

A RSCsPN parece ser globalmente não-eosinofílica, pelo menos em comparação com pólipos caucasianos (Cao et al, 2009).

Os eosinófilos não são portanto absolutamente necessários para os pólipos nasais estarem presentes. Embora isto possa parecer diminuir a sua importância, um estudo longitudinal recente demonstrou que a eosinofilia tecidual está diretamente correlacionada com a necessidade de cirurgia de revisão (Matsuwaki et al, 2008).

Os eosinófilos podem ser biomarcadores para doença severa e recalcitrante pelo menos em caucasianos, e podem ser a célula que determina pior prognóstico (Schleimer et al, 2012).

O recrutamento dos eosinófilos é mediado por quimiocinas secretadas pelas células epiteliais, nomeadamente RANTES, eotaxinas 1-3 e MCP 1-4 (Beck et al, 1994).

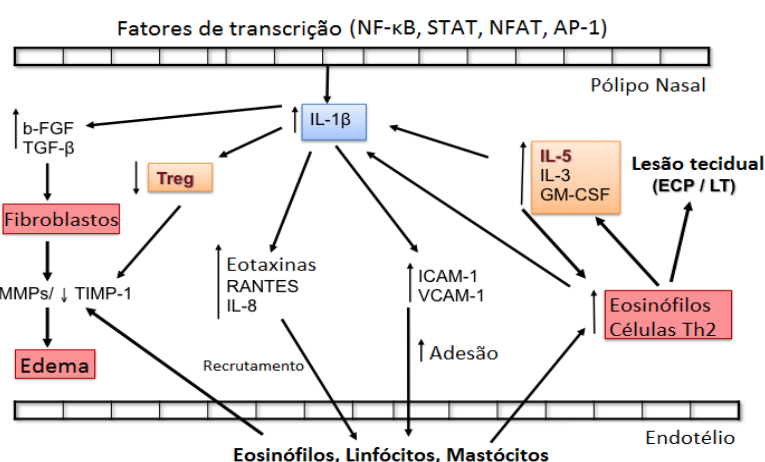


Figura 1 - Recrutamento de Eosinófilos na RSCcPN (adaptado de Valera et al, 2012). -

A expressão destas quimiocinas é regulada por IL-4 e IL-13 através das vias STAT6 e NF-κB (Matsukura et al, 1999). Este processo é ampliado pela ação dos próprios eosinófilos que também secretam eotaxina 1-3 e RANTES (Yao et al, 2009).

Níveis aumentados de GM-CSF (Hamilos et al, 1998), IL-5 (Bachert et al, 1997) e VCAM-1 (Beck et al, 1996) foram detetados em RSCcPN comparativamente com RSCsPN e controlos. Os níveis de IL-5 são independentes do estado atópico e os de VCAM-1 correlacionam-se com o risco de recorrência pós-cirúrgico (Eweiss et al, 2009).

Adicionalmente, a molécula de adesão P-selectina pode regular a eosinofilia tecidual na RSCcPN (Symon et al, 1994), enquanto a L-selectina parece regular a eosinofilia na RSCsPN (Toppila-Salmi et al, 2005).

Uma vez presentes e ativados, os eosinófilos desgranulam e libertam mediadores tóxicos que danificam a mucosa epitelial, com descamação e edema tecidual. Adicionalmente, os eosinófilos de pólipos nasais expressam CCL23 (Poposki et al, 2011), quimiocina que recruta macrófagos e monócitos, cujos produtos contribuem para a inflamação crónica.

O mecanismo de desgranulação dos eosinófilos em RSC não é claro, mas dados de outros tecidos sugerem que a ligação cruzada dos recetores de IgA é um *trigger* importante (Abu-Ghazaleh et al, 1989). Porém, os efeitos nos eosinófilos por IgA podem ocorrer mesmo na ausência de ligação de antígeno (Bartemes et al, 2005).

Finalmente, foi proposto que a barreira epitelial em RSC está previamente enfraquecida (Kern et al, 1998), pelo que a desgranulação dos eosinófilos só acentua o processo.

Os eosinófilos podem contribuir para o *remodelling* de RSC, secretando FCDP (Ohno et al, 1995) bem como TGF $\alpha$  e  $\beta$ -1 (Elovic et al, 1994).

Estudos ultraestruturais de pólipos nasais tratados com anti-IL-5 serão necessários para perceber definitivamente o seu papel neste processo.

A associação de eosinofilia com doença refratária torna-a num alvo terapêutico importante. Os glicocorticóides inibem o recrutamento, sobrevivência e ativação de eosinófilos em RSC, reduzindo os níveis de IL-5 e PCE em secreções nasais (Van Zele et al, 2010).

As terapias-alvo com anti-IL-5 em RSCcPN são prometedoras. Os ensaios clínicos já realizados demonstraram redução da eosinofilia, bem como eficácia clínica (Gevaert et al, 2011).

## 2.6. Neutrófilos

Os neutrófilos eram tradicionalmente considerados células de resposta aguda, com semivida relativamente curta; por conseguinte, as razões para a sua acumulação não são totalmente claras. Estudos recentes expandiram o papel dos neutrófilos com base no relatório diversificado de moléculas efetoras que podem expressar com estimulação adequada (Mantovani et al, 2011).

Os pólipos mais neutrofílicos são os de FC (Sobol et al, 2002). Para as outras formas de RSC, as diferenças variam por etnia, presença ou ausência de pólipos nasais.

Os neutrófilos não substituem os eosinófilos, mas sobrepõem-se ao processo. Em caucasianos, a infiltração de neutrófilos é ligeiramente menor na RSCsPN comparativamente à RSCcPN. Porém, como a infiltração de eosinófilos na RSCsPN é substancialmente inferior, existe

uma neutrofilia relativa (Polzehl et al, 2006). Foi, portanto, sugerido como corolário que RSCsPN era neutrofílica e RSCcPN mais eosinofílica.

Na RSCcPN asiática, as infiltrações eosinofílica e neutrofílica são significativamente inferiores à RSCcPN caucasiana, mas como a infiltração eosinofílica é substancialmente menor, ocorre neutrofilia relativa. A RSCsPN asiática é muito mais neutrofílica do que a RSCcPN asiática (Zhang et al, 2008).

Os neutrófilos podem desempenhar um papel importante na resolução da inflamação, bem como no estado inflamatório crônico. A inflamação crônica neutrofílica é observada na DPOC e na FC, mediando dano tecidual extenso e disfunção orgânica (Mantovani et al, 2011).

O recrutamento dos neutrófilos ocorre por ação de IL-8, citocina que está aumentada na RSCcPN e RSCsPN (Van Zele et al, 2006) e é libertada em parte pelas células epiteliais nasais em resposta a PAR-2 (Rudack et al, 2007).

Os neutrófilos secretam enzimas proteolíticas que podem alterar o equilíbrio protease-antiprotease provocando dano e *remodelling*. A acumulação excessiva de neutrófilos pode dever-se ao metabolismo inadequado de PGP, que resulta da quebra da MEC (Weathington et al, 2006). O fumo do tabaco pode interferir com o metabolismo de PGP, originando a infiltração neutrofílica da DPOC.

Na FC foi proposto que baixos níveis de cloreto extracelular diminuem a quebra fisiológica de PGP nas vias aéreas inferiores (Snelgrove et al, 2010). Porém, desconhece-se se este processo ocorre em pólipos de FC ou de RSC em geral.

## 2.7. Mastócitos

Os mastócitos são células residentes que atuam na imunidade inata e cicatrização da mucosa. Após ativação parcialmente através de RRP, libertam grânulos pré-formados contendo histamina, serotonina, proteoglicanos e serina-proteases e secretam *de novo* eicosanoides, quimiocinas e citocinas (Stone et al, 2010).

Estes mediadores promovem o edema tecidual, enquanto as serina-proteases atuam nos recetores PAR, degradam a MEC e diminuem a integridade da barreira (Pawankar et al, 2007).

Prostaglandinas derivadas de mastócitos podem recrutar e ativar diretamente os linfócitos Th2 em pólipos nasais, independentemente da ativação de RCTs (Xue et al, 2005).

A desgranulação de mastócitos tem sido mais frequentemente implicada na RA, sendo impulsionada pela ligação cruzada de IgE a antígenos. A desgranulação de mastócitos pode ser desencadeada diretamente pela proteína estafilocócica A (Patou et al, 2008).

O FCE pode ser importante no recrutamento de mastócitos em RSCcPN (Kowalski et al, 2005). Estudos funcionais sugerem que os mastócitos na RSCcPN são mais ativos e podem ser mais sensíveis a estímulos externos *in vivo* (Patou et al, 2009).

Porém, a importância relativa dos mastócitos na RSCcPN permanece obscura. Medicamentos específicos destinados a inibir a atividade de mastócitos a montante são uma área de pesquisa ativa que pode ajudar a elucidar a sua importância.

## 2.8. Linfócitos B, plasmócitos e imunoglobulinas

Aumento dos níveis de células B e plasmócitos (Polzehl et al, 2006), bem como centros germinativos semelhantes a folículos (Gevaert et al, 2005) foram detetados em RSCcPN, sugerindo uma desregulação da imunidade humoral.

Níveis aumentados de IgA, IgE e IgG estão também presentes em homogeneizados de pólipos sem correlação com níveis plasmáticos, sugerindo que a síntese significativa ocorre localmente (Van Zele et al, 2006).

A secreção tónica de sIgA por plasmócitos e células foliculares atua conjuntamente com outros fatores de proteção inata e o fluxo mucociliar, limitando a colonização da mucosa sem inflamação e dano tecidual (Cerutti et al, 2011). Geralmente são de afinidade relativamente baixa e T-dependentes.

A citocina BAFF, que favorece a proliferação destas células e a mudança de classe das imunoglobulinas, está presente em maior quantidade na RSCcPN e os seus níveis correlacionam-se com o número de células B (Kato et al, 2009).

Camundongos transgênicos para o gene BAFF desenvolveram doenças autoimunes (Mackay et al, 1999); estudos em pólipos homogeneizados demonstram aumento da produção de anticorpos antinucleares IgA e IgG na ausência de auto-imunidade sistémica (Tan et al, 2011). Estes autoanticorpos foram detetados mais no subconjunto de doentes com doença refratária, submetidos a múltiplas cirurgias de revisão.

A IgD está presente em quantidades significativas na mucosa (Chen et al, 2010). Pensa-se que exerce efeitos protetores ligando-se aos antígenos e dotando os basófilos com imunoglobulinas altamente reativas contra bactérias respiratórias (Chen et al, 2009). Os basófilos podem atuar como células apresentadoras de antígenos, migrando para os linfonodos para iniciar respostas B e Th2 (Karasuyama et al, 2009).

Níveis elevados de IgE estão presentes na RSCcPN, independentes da atopia sistémica e correlacionam-se com a presença de IgE a superantígenos *Staphylococcus* (Bachert et al, 2001), elevados níveis de PCE e asma comórbida (Bachert et al, 2010).

O meio de citocinas Th2, além de efeitos pró-eosinofílicos, pode favorecer indiretamente a produção de IgE desencadeando a troca de classe de células B. Além disso, a proteína SpA

promove diretamente a proliferação de células B *in vitro*, conduzindo possivelmente o processo de IgE nos pólipos nasais (Bachert et al, 2008).

## 2.9. Linfóides T e padrões de citocinas

Relativamente poucos estudos examinaram o papel das células T na mucosa nasal, tendo a maioria sido realizada *in vitro*, e os fatores *in vivo* que medeiam as respostas de células T continuam ainda por determinar. No que diz respeito a RSC, a ausência de um modelo animal amplamente aceite agrava o problema, portanto, muita da compreensão da atividade das células T na mucosa nasal é baseada na extrapolação (Fokkens et al, 2012).

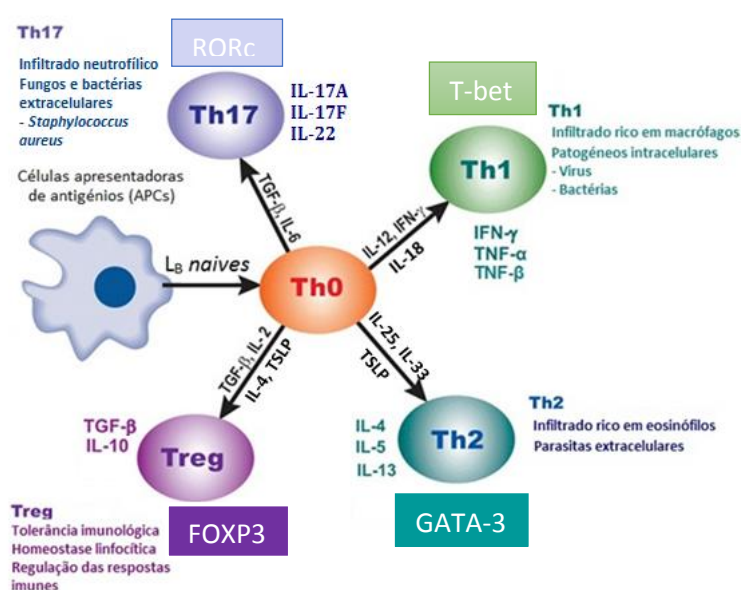


Figura 2 - Linhagens de células T, fatores de transcrição e padrões de citocinas presentes em RSC (adaptado de Peterson, 2012)

Depois de serem apresentados aos antígenos por células dendríticas e/ou basófilos, os linfócitos T CD4<sup>+</sup> *naïve* diferenciam-se numa de várias linhagens de células T, determinando a natureza da resposta imune adaptativa.

Foi proposto que as várias linhagens de células T efetoras originam fenótipos distintos de RSC (Zhu et al. 2010). Estabelecer o padrão efector T predominante pode, portanto, ajudar a determinar fisiopatologia, orientar o tratamento ou até mesmo prever o prognóstico.

Em caucasianos, os estudos indicam que a RSCsPN é um distúrbio Th1, com níveis relativamente mais elevados de IFN-γ e um infiltrado celular rico em macrófagos, enquanto a RSCcPN é um distúrbio Th2, com níveis relativamente elevados de IL-4, IL-5 e IL-13 e um infiltrado celular predominantemente eosinofílico (Sobol et al, 2002).

Os pólipos nasais de doentes com FC são provavelmente um distúrbio Th17, embora isso não tenha sido diretamente avaliado (Dubin et al, 2011).

Há evidências para um *deficit* relativo de função T reguladora baseado na diminuição da expressão de FOXP3 e de TGF- $\beta$  (Van Bruaene et al, 2008). Esta diminuição parece ser consistente tanto em pólipos asiáticos e caucasianos apesar de diferenças claras na inflamação, sugerindo um papel fundamental para TGF- $\beta$  na formação de pólipos (Zhang et al, 2008).

A RSCsPN asiática é um distúrbio relativamente Th1, semelhante aos caucasianos, já a RSCcPN asiática demonstrou um enviesamento no sentido Th1/Th17, com menos IL-5 do que a RSCcPN caucasiana, o que está de acordo com um menor infiltrado eosinofílico e um maior infiltrado neutrofílico (Cao et al, 2009).

Outros investigadores, porém, não encontraram diferenças entre pólipos asiáticos e caucasianos no que diz respeito à IL-5 ou à eosinofilia, provavelmente refletindo amplas variações de fatores ambientais e/ou genéticos no continente asiático (Li et al, 2011; Fan et al, 2011).

Uma proporção substancial de pólipos chineses é negativa para as citocinas-chave IFN- $\gamma$ , IL-5 e IL-17, sendo denominados pólipos KCN (Bachert et al, 2010 Maio). Um estudo de follow-up associou os pólipos KCN a colonização bacteriana gram-negativa, e o subconjunto de pólipos chineses Th2 a bactérias gram-positivas (Ba et al, 2011).

Contudo, não fica claro se os padrões de citocinas podem prever fenótipo clínico ou resposta a terapêutica. Embora estes estudos representem agrupamentos de dados, valores atípicos de pacientes individuais estão presentes em cada grupo e continua por ser demonstrado se esses valores discrepantes são distintos em termos de etiologia e comportamento clínico (Fokkens et al, 2012).

### 2.9.1. Células Linfóides Inatas de Circulação

As CLIs migram para o local de estimulação, libertando citocinas que influenciam a polarização das células dendríticas e a formação e diferenciação de células T (Spits et al, 2011).

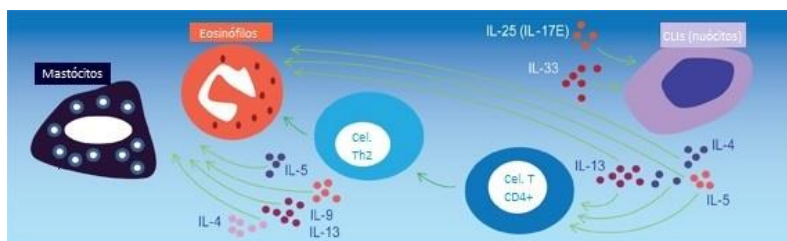


Figura 3 - Respostas das CLIs na RSCcPN (adaptado de Barlow et al, 2012).

As CLIs respondem a quimiocinas provenientes de células residentes, incluindo células endoteliais, e são células inatas, reconhecendo preferencialmente padrões moleculares de

células stressadas/infetadas via RRP e provocando a lise celular. Estas células funcionam como células efectoras de transição, unindo imunidade inata e adaptativa (Fokkens et al, 2012).

Na RSCcPN, as CLIs até agora identificadas são Th2, respondendo a citocinas como IL-25, IL-33 e TSLP e produzindo IL-4, IL-5 e IL-13 (Allakhverdi et al, 2009; Hammad et al, 2011). Desconhece-se se desempenham algum papel na homeostasia, na RSCcPN asiática, em pólipos de FC ou na RSCsPN (Fokkens et al, 2012).

### 2.9.2. Linfócitos T citotóxicos

As células T CD8+ diferenciam-se e proliferam após exposição ao antígeno apresentado pelas células dendríticas. Este processo é ampliado por ação de células T CD4+, levando à formação de LCTs.

Os LCTs reconhecem antígenos microbianos na superfície de células infetadas juntamente com moléculas MHC classe I, através de RCTs, libertando grânulos tóxicos que promovem a apoptose, eliminando patógenos intracelulares. Têm um repertório de resposta restrito, focado comumente em antígenos luminais (Fokkens et al, 2014).

Existe um subgrupo de doentes de RSC com baixos níveis de T CD8+, no entanto, têm um perfil de doença notavelmente similar à RSC convencional, o que sugere que esta imunodeficiência, sistémica ou localmente mediada, é bem tolerada e pode estar presente noutras formas de RSC. Este subgrupo pode requerer possivelmente terapias antibacterianas como parte do tratamento (Gabra et al, 2014).

### 2.9.3. As células NKT

As células NKT são uma população de linfócitos numericamente pequena que têm características das células NK e das células T. Têm RCTs de variabilidade limitada, normalmente contra antígenos lipídicos. São também fonte de IFN- $\gamma$ , citocina que ativa macrófagos e promove a diferenciação Th1 (Fokkens et al, 2012).

### 2.9.4. Linfócitos T de memória

Linfócitos T de memória são na realidade o subconjunto de linfócitos T mais predominante em RSCcPN (Sanchez-Segura et al, 1998). Estas células de memória respondem a uma exposição subsequente ao antígeno.



### 3. Remodelling

O processo de *remodelling* tecidual está relacionado com a alteração da composição e organização estrutural dos tecidos relativamente ao normal, geralmente em resposta ao *stress*.

Áreas de hiperplasia e descamação são aparentes no epitélio de RSCcPN (Saitoh et al, 1999). A diminuição da cicatrização epitelial, da função de barreira e da secreção antimicrobiana inata tornam o epitélio mais permissivo e vulnerável em RSCcPN, resultando em alterações secundárias na mucosa subjacente (Kern et al, 1998).

Padrões de *remodelling* pouco distintos da MEC da lâmina própria têm sido associados com subconjuntos de doença. Na RSCcPN, a MEC é grosseiramente caracterizada por áreas de edema, enquanto a RSCsPN é caracterizada por áreas de fibrose (Berger et al, 1998). Os pólipos caucásianos e asiáticos exibem padrões de *remodelling*, edema e redução da deposição tecidual de colagénio semelhantes (Fokkens et al, 2012).

A TGF- $\beta$ , presente em baixos níveis na RSCcPN e em altos níveis na RSCsPN (Van Bruaene et al, 2008), pode modular a deposição de MEC (Halwani et al, 1998). Níveis baixos podem diminuir a reparação de tecidos e a formação de colagénio com deposição secundária de albumina e edema, enquanto níveis elevados provocam espessamento da membrana basal, deposição excessiva de colágeno e fibrose (Van Bruaene et al, 2009).

Um estudo muito recente focado na RSCsPN em estágio inicial sugeriu que o aumento de TGF- $\beta$  está presente antes do início da resposta inflamatória (Van Bruaene et al, 2011), tendo sido sugerida a hipótese de RSC ser principalmente uma doença de *remodelling* em vez de um distúrbio inflamatório crónico.

O FCDP, implicado no *remodelling* da MEC das vias aéreas inferiores, pode desempenhar um papel no das vias aéreas superiores de RSC e Asma (Kouzaki et al, 2009).

A MEC é dinâmica, refletindo o resultado global de síntese e degradação, sendo regulada parcialmente pelas ações das MMPs e TIMPs (Araujo et al, 2008).

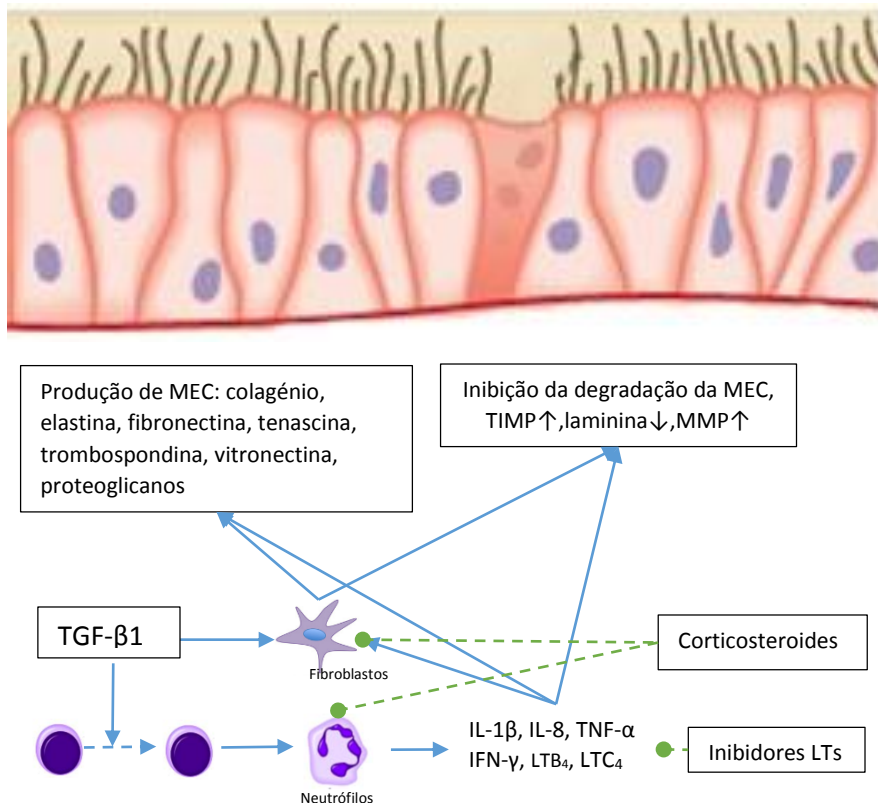


Figura 4 - Respostas das CLIs na RSCcPN (adaptado de Barlow et al, 2012).

Um desequilíbrio entre estes fatores, mediado por TGF-β, pode desencadear o edema na RSCcPN (Van Crombruggen et al, 2011).

Estudos sugerem expressão aumentada de MMPs, TIMPs e EMMPRIN na RSCcPN quando comparado com RSCsPN e controlos (Van Bruaene et al, 2011).

Um estudo recente *ex vivo* sugeriu que o *Staphylococcus aureus* pode promover a formação de pólipos alterando o meio MMP/TIMP (Wang et al, 2010).

O aumento de factores angiogénicos, como angiogenina (Hwang et al, 2011) e FCEV (Wittekindt et al, 2002), tem também sido associado a níveis altos de *remodelling* principalmente na RSCcPN, sugerindo que a angiogénese pode ser uma força motriz da formação do pólipo.

A FCEV modula a angiogénese e a permeabilidade vascular e desencadeia hiperplasia epitelial em RSCcPN. A expressão endotelial de FCEV pode mediar o profundo edema visto na RSCcPN (Lee et al, 2009).

Foi sugerido que a hipóxia, potente indutor de FCEV em fibroblastos nasais *in vitro* (Lee et al, 2009), através da oclusão do complexo osteomeatal, aumenta a expressão de FIH-1α, levando à produção de FCEV, TGF-β, iNOS, MMPs e IL-8 (Shun et al, 2011).

A hipóxia relativa foi demonstrada em seios maxilares de RSC (Matsune et al, 2004). FIH-1α está aumentada substancialmente em pólipos não-eosinofílicos em comparação com

controles (Payne et al, 2008). Porém, FCEV pode estar aumentada em pólipos eosinofílicos e não-eosinofílicos, mas não na RSCsPN, doença mais estreitamente associada à obstrução do complexo osteomeatal (Leung et al, 2011).

Porém, o fluxo arterial elevado para nariz e seios perinasais pode limitar a hipóxia tecidual real na RSC. Se a hipóxia fosse o principal condutor de angiogénese na RSCcPN, a taxa de recorrência de pólipos após cirurgia agressiva seria muito baixa. Adicionalmente, a taxa de angiogénese necessária para atender às necessidades do pólipo é relativamente baixa e pode ser impulsionada por fatores metabólicos ou mecânicos, pelo que não parece ser a força-motriz que impulsiona a formação de pólipos (Ahmed et al, 2008).

Componentes da cascata de coagulação e componentes fibrinolíticos têm também sido implicados no *remodelling*.

Níveis elevados de trombina foram detetados nas secreções nasais de RSCcPN e provavelmente resultam do aumento de secreção de FCEV pelas células epiteliais via PAR-1 (Shimizu et al, 2011).

Níveis elevados de ativadores do plasminogénio, tais como uPA, foram encontrados em RSCcPN em comparação com controles e RSCsPN. Níveis elevados do PAI-1 foram encontrados em RSCsPN e estão relacionados com os níveis de TGF- $\beta$ , sugerindo uma relação mecanicista entre eles (Sejima et al, 2011).

O *remodelling* do osso subjacente também foi observado em RSC (Lee et al, 2006) e pode explicar a doença persistente (Perloff et al, 2000). Este mecanismo não está claro e nenhum estudo conseguiu recuperar microorganismos do osso de doentes com RSC (Fokkens et al, 2012).

A osteopontina, em níveis particularmente elevados na RSCcPN pode estar envolvida no *remodelling* ósseo e na inflamação Th2 das vias aéreas (Lu et al, 2009). Um estudo sugeriu que também pode modular a deposição de MEC na RSCcPN, talvez em relação com TGF- $\beta$ . (Paines et al, 2011).

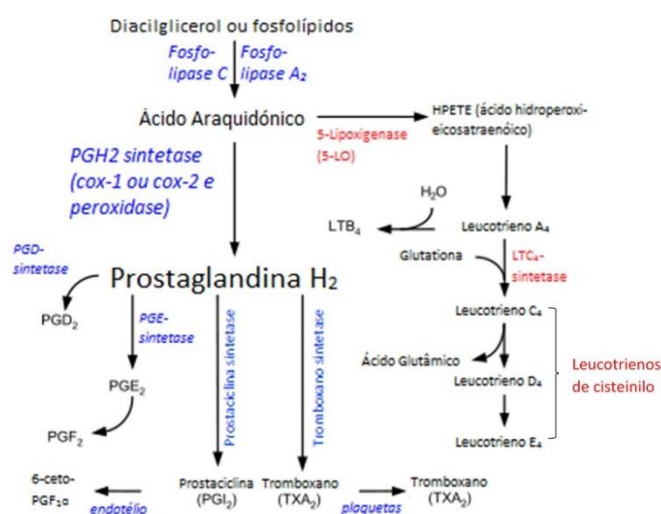
A periostina tem um papel estabelecido na formação óssea e também está sobreexpressa na RSCcPN (Hamilton et al, 2011). O papel destas citocinas na patogénese de RSC permanece incerto.

A secreção de muco por células caliciformes e hiperplasia glandular são outras características do *remodelling* em RSC, com mudanças na quantidade e viscosidade do muco (Martinez-Anton et al, 2006), provavelmente mediadas por TNF- $\alpha$ , IL-8 e IL-13 (Kano et al, 2011). A hiperplasia e hipertrofia glandulares têm sido associadas principalmente com RSCsPN (Malekzadeh et al, 2003).

As mucinas afetam a viscosidade sendo presumivelmente responsáveis pelo muco aquoso e fino típico de RSCcPN e pelo muco espesso observado na FC (Martinez-Anton et al, 2006). Na RSCcPN, MUC5B e MUC5AC parecem sofrer *upregulation* (Ding et al, 2007). Tem sido

#### 4. A via dos Eicosanoides e do Ácido Araquidónico

Os leucotrienos são mediadores de semi-vida curta secretados por mastócitos e eosinófilos que atuam localmente através de CYSLTR1 e CYSLTR2 aumentando a permeabilidade vascular, vasodilatação, quimiotaxia, broncoconstricção e secreção de muco (Funk et al, 2001).



A ação de COX-1 ou COX-2 resulta na produção de PGD2, PGE2, PGF2, PGI2 e TXA2. A COX-1 é expressa constitutivamente e pode ser influenciada por tratamento com

glucocorticóides tópicos; a COX-2 é indutível e tipicamente sobreexpressa em tecidos inflamados (Ebbens et al, 2009).

PGD2 liga-se ao recetor DP<sub>1</sub>, desencadeando quimiotaxia, desgranulação e aumento da sobrevivência de eosinófilos (Gervais et al, 2001) e migração de linfócitos Th2 (Schratl et al, 2007). PGE2 liga-se a EP<sub>2</sub>, provocando broncodilatação e inibindo a produção de leucotrienos, com efeitos anti-inflamatórios e protetores da mucosa (Picado et al, 1999). Os superantígenos podem suprimir a via de PGE2 (Okano et al, 2009).

Níveis aumentados de PGD2, PGD-sintetase (Okano et al, 2006) e DP<sub>1</sub> (Yamamoto et al, 2009) e reduzidos de COX-2 (Mullol et al, 2002), PGE2 e PGE-sintetase (Okano et al, 2006) foram detetados em RSCcPN.

Em suma, as alterações nas vias de Eicosanóides foram identificadas com maior destaque em RSCcPN, com *upregulation* da via de leucotrienos proinflamatórios e um *downregulation* da via de PGE2, essencialmente anti-inflamatória. Este ambiente proinflamatório, talvez modificado por *Staphylococcus aureus*, pode ser central para a patogénese de RSCcPN.

## Conclusão

Este estudo teve como objetivo perceber quais os mecanismos inflamatórios envolvidos na RSCcPN e na RSCsPN e de que forma os diferentes *triggers* inflamatórios interagem com o hospedeiro, desencadeando respostas imunes inatas e adquiridas que contribuem para a inflamação crónica da mucosa nasossinusal.

A “Hipótese Fungos”, que implicava fungos do género *Alternaria* como *trigger* patogénico primário na maioria das formas de RSC, é atualmente pouco aceite pela comunidade científica, embora os fungos possam desempenhar um papel etiológico importante no subgrupo de doentes com RSFA e possam contribuir para a patogenia de RSC em geral devido à sua atividade proteásica intrínseca.

A “Hipótese Superantigénio *Staphylococcus*” sugere que estes promovem a inclinação da resposta imune do hospedeiro no sentido Th2 e a inibição da resposta T regulatória na RSCcPN, levando à produção de citocinas que atraem eosinófilos e mastócitos os quais por desgranulam e libertam mediadores tóxicos que danificam a mucosa epitelial. Porém, tal resposta só foi demonstrada em apenas metade dos doentes, donde se pode concluir que não são absolutamente necessários para a resposta inflamatória típica. O papel do *Staphylococcus aureus* na etiopatogenia não se limita apenas aos superantigénios, tendo-se demonstrado que os seus biofilmes desencadeiam exacerbações ao libertarem bactérias em livre circulação. Além disso, a proteína estafilocócica A pode contribuir para a patogénese, uma vez que provocou a desgranulação de mastócitos *in vitro*.

As infeções virais, em associação com o fumo do tabaco, podem desencadear exacerbações de RSC, mas o seu papel na etiologia deve ser melhor estudado. Os alergénios podem contribuir para a patogénese por apresentarem atividade proteásica intrínseca, mas pensa-se que a sua contribuição é relativamente modesta para o quadro inflamatório total. A exposição a toxinas ambientais, nomeadamente o fumo do tabaco, induz a produção de ROS e RNS que danificam o epitélio, levando à secreção de citocinas pró-inflamatórias, induzindo apoptose epitelial e diminuindo a sua função de barreira. O papel do fumo do tabaco na etiopatogénese permanece incerto.

As alterações da resposta imune inata podem predispor ao desenvolvimento de RSC. Esta hipótese muda a ênfase em identificar agentes exógenos singulares e implica a suscetibilidade do hospedeiro como o principal fator na etiopatogénese. O enfraquecimento da barreira epitelial e a diminuição da secreção antimicrobiana tornam o epitélio mais permissivo a ataques de proteases e à entrada de agentes exógenos, com alterações secundárias na mucosa subjacente. Estudos para perceber se esta diminuição da resposta imune inata é constitutiva ou induzida pela inflamação Th2 estão ainda incompletos.

As células epiteliais nasossinusais têm RRP's que reconhecem PMAPs e PMADs, secretando uma variedade de moléculas inatas, citocinas e quimiocinas, que por sua vez promovem a inflamação, o recrutamento celular e a polarização de células dendríticas. A interação entre células epiteliais e células dendríticas é fundamental para a inflamação crónica em RSC.

As variantes caucasiana e asiática de RCScPN e RCSsPN apresentam padrões de infiltração celular específicos que refletem uma tendência das respostas das células Th consoante libertação de citocinas e quimiocinas específicas por células residentes e circulantes.

Ainda não está claro se RSC é de facto um distúrbio inflamatório crónico ou principalmente uma doença de *remodelling*, melhor caracterizada e possivelmente melhor tratada com base em padrões de *remodelling* da MEC. A TGF- $\beta$ , presente em baixos níveis na RSCcPN e em altos níveis na RCSsPN, pode modular a deposição da MEC. O *remodelling* ósseo também foi observado na RSC e pode explicar a doença persistente, porém o seu mecanismo ainda não está claro.

Distúrbios na via dos eicosanóides foram associados a pólipos nasais sensíveis à aspirina, embora estas alterações tenham sido sugeridas também para pólipos tolerantes à aspirina.

Apesar dos muitos avanços recentes na compreensão dos mecanismos inflamatórios da RSC, há ainda muito por explorar. A continuação da investigação neste campo poderá vir a oferecer contributos preciosos para o diagnóstico, tratamento e prognóstico desta patologia.

## Bibliografia

- Abu-Ghazaleh, R. I., Fujisawa, T., Mestecky, J., Kyle, R. A., & Gleich, G. J. (1989). IgA-induced eosinophil degranulation. *J Immunol*, 142(7), 2393-2400.
- Ahmed, S. K., Williams, J. L., Drake-Lee, A., & Egginton, S. (2008). No significant role for angiogenesis in nasal polyposis. *Am J Rhinol*, 22(1), 24-28. doi: 10.2500/ajr.2008.22.3124
- Allakhverdi, Z., Comeau, M. R., Smith, D. E., Toy, D., Endam, L. M., Desrosiers, M., . . . Delespesse, G. (2009). CD34+ hemopoietic progenitor cells are potent effectors of allergic inflammation. *J Allergy Clin Immunol*, 123(2), 472-478. doi: 10.1016/j.jaci.2008.10.022
- Antunes, M. B., Gudis, D. A., & Cohen, N. A. (2009). Epithelium, cilia, and mucus: their importance in chronic rhinosinusitis. *Immunol Allergy Clin North Am*, 29(4), 631-643. doi: 10.1016/j.iac.2009.07.004
- Araujo, B. B., Dolhnikoff, M., Silva, L. F., Elliot, J., Lindeman, J. H., Ferreira, D. S., . . . Mauad, T. (2008). Extracellular matrix components and regulators in the airway smooth muscle in asthma. *Eur Respir J*, 32(1), 61-69. doi: 10.1183/09031936.00147807
- Araujo, E., Palombini, B. C., Cantarelli, V., Pereira, A., & Mariante, A. (2003). Microbiology of middle meatus in chronic rhinosinusitis. *Am J Rhinol*, 17(1), 9-15.
- Avila, P. C., Abisheganaden, J. A., Wong, H., Liu, J., Yagi, S., Schnurr, D., . . . Boushey, H. A. (2000). Effects of allergic inflammation of the nasal mucosa on the severity of rhinovirus 16 cold. *J Allergy Clin Immunol*, 105(5), 923-932. doi: 10.1067/mai.2000.106214
- Ayers, C. M., Schlosser, R. J., O'Connell, B. P., Atkinson, C., Mulligan, R. M., Casey, S. E., . . . Mulligan, J. K. (2011). Increased presence of dendritic cells and dendritic cell chemokines in the sinus mucosa of chronic rhinosinusitis with nasal polyps and allergic fungal rhinosinusitis. *Int Forum Allergy Rhinol*, 1(4), 296-302. doi: 10.1002/alr.20046
- Azbell, C., Zhang, S., Skinner, D., Fortenberry, J., Sorscher, E. J., & Woodworth, B. A. (2010). Hesperidin stimulates cystic fibrosis transmembrane conductance regulator-mediated chloride secretion and ciliary beat frequency in sinonasal epithelium. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 143(3), 397-404. doi: 10.1016/j.otohns.2010.05.021
- Ba, L., Zhang, N., Meng, J., Zhang, J., Lin, P., Zhou, P., . . . Bachert, C. (2011). The association between bacterial colonization and inflammatory pattern in Chinese chronic rhinosinusitis patients with nasal polyps. *Allergy*, 66(10), 1296-1303. doi: 10.1111/j.1398-9995.2011.02637.x
- Bachert, C., Claey's, S. E., Tomassen, P., van Zele, T., & Zhang, N. (2010). Rhinosinusitis and asthma: a link for asthma severity. *Curr Allergy Asthma Rep*, 10(3), 194-201. doi: 10.1007/s11882-010-0096-0
- Bachert, C., Gevaert, P., Holtappels, G., Johansson, S. G., & van Cauwenberge, P. (2001). Total and specific IgE in nasal polyps is related to local eosinophilic inflammation. *J Allergy Clin Immunol*, 107(4), 607-614. doi: 10.1067/mai.2001.112374
- Bachert, C., Zhang, N., Holtappels, G., De Lobel, L., van Cauwenberge, P., Liu, S., . . . Van Steen, K. (2010). Presence of IL-5 protein and IgE antibodies to staphylococcal enterotoxins in nasal polyps is associated with comorbid asthma. *J Allergy Clin Immunol*, 126(5), 962-968, 968.e961-966. doi: 10.1016/j.jaci.2010.07.007
- Bachert, C., Zhang, N., Patou, J., van Zele, T., & Gevaert, P. (2008). Role of staphylococcal



superantigens in upper airway disease. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*, 8(1), 34-38. doi: 10.1097/ACI.0b013e3282f4178f

Barlow, J. L., & McKenzie, A. N. J. (2011). Nuocytes: expanding the innate cell repertoire in type-2 immunity. *Journal of Leukocyte Biology*, 90(5), 867-874. doi: 10.1189/jlb.0311160

Bartemes, K. R., Cooper, K. M., Drain, K. L., & Kita, H. (2005). Secretory IgA induces antigen-independent eosinophil survival and cytokine production without inducing effector functions. *J Allergy Clin Immunol*, 116(4), 827-835. doi: 10.1016/j.jaci.2005.07.014

Beck, L. A., Stellato, C., Beall, L. D., Schall, T. J., Leopold, D., Bickel, C. A., . . . Schleimer, R. P. (1996). Detection of the chemokine RANTES and endothelial adhesion molecules in nasal polyps. *J Allergy Clin Immunol*, 98(4), 766-780.

Berger, G., Kattan, A., Bernheim, J., & Ophir, D. (2002). Polypoid mucosa with eosinophilia and glandular hyperplasia in chronic sinusitis: a histopathological and immunohistochemical study. *Laryngoscope*, 112(4), 738-745. doi: 10.1097/00005537-200204000-00026

Cannady, S. B., Batra, P. S., Leahy, R., Citardi, M. J., Janocha, A., Ricci, K., . . . Erzurum, S. C. (2007). Signal transduction and oxidative processes in sinonasal polyposis. *J Allergy Clin Immunol*, 120(6), 1346-1353. doi: 10.1016/j.jaci.2007.07.067

Cao, P. P., Li, H. B., Wang, B. F., Wang, S. B., You, X. J., Cui, Y. H., . . . Liu, Z. (2009). Distinct immunopathologic characteristics of various types of chronic rhinosinusitis in adult Chinese. *J Allergy Clin Immunol*, 124(3), 478-484, 484.e471-472. doi: 10.1016/j.jaci.2009.05.017

Cerutti, A., Chen, K., & Chorny, A. (2011). Immunoglobulin responses at the mucosal interface. *Annu Rev Immunol*, 29, 273-293. doi: 10.1146/annurev-immunol-031210-101317

Chakrabarti, A., Denning, D. W., Ferguson, B. J., Ponikau, J., Buzina, W., Kita, H., . . . Radotra, B. D. (2009). Fungal rhinosinusitis: a categorization and definitional schema addressing current controversies. *Laryngoscope*, 119(9), 1809-1818. doi: 10.1002/lary.20520

Chandra, R. K., Lin, D., Tan, B., Tudor, R. S., Conley, D. B., Peters, A. T., . . . Kern, R. C. (2011). Chronic rhinosinusitis in the setting of other chronic inflammatory diseases. *Am J Otolaryngol*, 32(5), 388-391. doi: 10.1016/j.amjoto.2010.07.013

Chen, B., Antunes, M. B., Claire, S. E., Palmer, J. N., Chiu, A. G., Kennedy, D. W., & Cohen, N. A. (2007). Reversal of chronic rhinosinusitis-associated sinonasal ciliary dysfunction. *Am J Rhinol*, 21(3), 346-353.

Chen, K., & Cerutti, A. (2010). New insights into the enigma of immunoglobulin D. *Immunol Rev*, 237(1), 160-179. doi: 10.1111/j.1600-065X.2010.00929.x

Chen, K., Xu, W., Wilson, M., He, B., Miller, N. W., Bengten, E., . . . Cerutti, A. (2009). Immunoglobulin D enhances immune surveillance by activating antimicrobial, proinflammatory and B cell-stimulating programs in basophils. *Nat Immunol*, 10(8), 889-898. doi: 10.1038/ni.1748

Claeys, S., Van Hoecke, H., Holtappels, G., Gevaert, P., De Belder, T., Verhasselt, B., . . . Bachert, C. (2005). Nasal polyps in patients with and without cystic fibrosis: a differentiation by innate markers and inflammatory mediators. *Clin Exp Allergy*, 35(4), 467-472. doi: 10.1111/j.1365-2222.2005.02215.x

Colantonio, D., Brouillette, L., Parikh, A., & Scadding, G. K. (2002). Paradoxical low nasal nitric oxide in nasal polyposis. *Clin Exp Allergy*, 32(5), 698-701.

Conley, D. B., Tripathi, A., Seiberling, K. A., Schleimer, R. P., Suh, L. A., Harris, K., . . . Kern, R. C. (2006).

Superantigens and chronic rhinosinusitis: skewing of T-cell receptor V beta-distributions in polyp-derived CD4+ and CD8+ T cells. *Am J Rhinol*, 20(5), 534-539.

Cutting, G. R. (2005). Modifier genetics: cystic fibrosis. *Annu Rev Genomics Hum Genet*, 6, 237-260. doi: 10.1146/annurev.genom.6.080604.162254

Ding, G. Q., & Zheng, C. Q. (2007). The expression of MUC5AC and MUC5B mucin genes in the mucosa of chronic rhinosinusitis and nasal polyposis. *Am J Rhinol*, 21(3), 359-366.

Douglas, R., Bruhn, M., Tan, L. W., Ooi, E., Psaltis, A., & Wormald, P. J. (2007). Response of peripheral blood lymphocytes to fungal extracts and staphylococcal superantigen B in chronic rhinosinusitis. *Laryngoscope*, 117(3), 411-414. doi: 10.1097/MLG.0b013e31802c0707

Dubin, P. J., & Kolls, J. K. (2011). IL-17 in cystic fibrosis: more than just Th17 cells. *Am J Respir Crit Care Med*, 184(2), 155-157. doi: 10.1164/rccm.201104-0617ED

Ebbens, F. A., Georgalas, C., & Fokkens, W. J. (2009). Fungus as the cause of chronic rhinosinusitis: the case remains unproven. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg*, 17(1), 43-49. doi: 10.1097/MOO.0b013e32831de91e

Ebbens, F. A., Maldonado, M., de Groot, E. J., Alobid, I., van Drunen, C. M., Picado, C., . . . Mullol, J. (2009). Topical glucocorticoids downregulate COX-1 positive cells in nasal polyps. *Allergy*, 64(1), 96-103. doi: 10.1111/j.1398-9995.2008.01815.x

Ebbens, F. A., Scadding, G. K., Badia, L., Hellings, P. W., Jorissen, M., Mullol, J., . . . Fokkens, W. J. (2006). Amphotericin B nasal lavages: not a solution for patients with chronic rhinosinusitis. *J Allergy Clin Immunol*, 118(5), 1149-1156. doi: 10.1016/j.jaci.2006.07.058

Eloy, P., Poirrier, A., Dorlodot, C., Zele, T., Watelet, J., & Bertrand, B. (2011). Actual Concepts in Rhinosinusitis: A Review of Clinical Presentations, Inflammatory Pathways, Cytokine Profiles, Remodeling, and Management. *Curr Allergy Asthma Rep*, 11(2), 146-162. doi: 10.1007/s11882-011-0180-0

Eweiss, A., Dogheim, Y., Hassab, M., Tayel, H., & Hammad, Z. (2009). VCAM-1 and eosinophilia in diffuse sino-nasal polyps. *Eur Arch Otorhinolaryngol*, 266(3), 377-383. doi: 10.1007/s00405-008-0762-1

Fan, Y., Xia, W., Liu, W., Chen, R., Li, X., Xu, R., . . . Li, H. (2011). Increased nasal IL-5 levels act as a predisposing factor of asthma in southern China. *J Allergy Clin Immunol*, 127(5), 1312-1313; author reply 1313-1314. doi: 10.1016/j.jaci.2011.01.059

Fokkens, W. J., Lund, V. J., Mullol, J., Bachert, C., Alobid, I., Baroody, F., . . . Wormald, P. J. (2012). European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2012. *Rhinol Suppl*(23), 63-92.

Foreman, A., Holtappels, G., Psaltis, A. J., Jervis-Bardy, J., Field, J., Wormald, P. J., & Bachert, C. (2011). Adaptive immune responses in *Staphylococcus aureus* biofilm-associated chronic rhinosinusitis. *Allergy*, 66(11), 1449-1456. doi: 10.1111/j.1398-9995.2011.02678.x

Foreman, A., Psaltis, A. J., Tan, L. W., & Wormald, P. J. (2009). Characterization of bacterial and fungal biofilms in chronic rhinosinusitis. *Am J Rhinol Allergy*, 23(6), 556-561. doi: 10.2500/ajra.2009.23.3413

Frank, D. N., Feazel, L. M., Bessesen, M. T., Price, C. S., Janoff, E. N., & Pace, N. R. (2010). The human nasal microbiota and *Staphylococcus aureus* carriage. *PLoS One*, 5(5), e10598. doi: 10.1371/journal.pone.0010598

Funk, C. D. (2001). Prostaglandins and leukotrienes: advances in eicosanoid biology. *Science*, 294(5548), 1871-1875. doi: 10.1126/science.294.5548.1871

- Gabra, N., Alromaih, S., Endam, L. M., Brito, R. M., Lariviere, F., Al-Mot, S., . . . Desrosiers, M. (2014). Clinical features of cytotoxic CD8+ T-lymphocyte deficiency in chronic rhinosinusitis patients: a demographic and functional study. *Int Forum Allergy Rhinol*. doi: 10.1002/alr.21313
- Gervais, F. G., Cruz, R. P., Chateauneuf, A., Gale, S., Sawyer, N., Nantel, F., . . . O'Neill G, P. (2001). Selective modulation of chemokinesis, degranulation, and apoptosis in eosinophils through the PGD2 receptors CRTH2 and DP. *J Allergy Clin Immunol*, 108(6), 982-988. doi: 10.1067/mai.2001.119919
- Gevaert, P., Holtappels, G., Johansson, S. G., Cuvelier, C., Cauwenberge, P., & Bachert, C. (2005). Organization of secondary lymphoid tissue and local IgE formation to *Staphylococcus aureus* enterotoxins in nasal polyp tissue. *Allergy*, 60(1), 71-79. doi: 10.1111/j.1398-9995.2004.00621.x
- Gevaert, P., Van Bruaene, N., Cattaert, T., Van Steen, K., Van Zele, T., Acke, F., . . . Bachert, C. (2011). Mepolizumab, a humanized anti-IL-5 mAb, as a treatment option for severe nasal polyposis. *J Allergy Clin Immunol*, 128(5), 989-995.e981-988. doi: 10.1016/j.jaci.2011.07.056
- Goldstein-Daruech, N., Cope, E. K., Zhao, K. Q., Vukovic, K., Kofonow, J. M., Doghramji, L., . . . Cohen, N. A. (2011). Tobacco smoke mediated induction of sinonasal microbial biofilms. *PLoS One*, 6(1), e15700. doi: 10.1371/journal.pone.0015700
- Gwaltney, J. M., Jr., Phillips, C. D., Miller, R. D., & Riker, D. K. (1994). Computed tomographic study of the common cold. *N Engl J Med*, 330(1), 25-30. doi: 10.1056/nejm199401063300105
- Halwani, R., Al-Muhsen, S., Al-Jahdali, H., & Hamid, Q. (2011). Role of transforming growth factor-beta in airway remodeling in asthma. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 44(2), 127-133. doi: 10.1165/rcmb.2010-0027TR
- Hamilos, D. L., Leung, D. Y., Huston, D. P., Kamil, A., Wood, R., & Hamid, Q. (1998). GM-CSF, IL-5 and RANTES immunoreactivity and mRNA expression in chronic hyperplastic sinusitis with nasal polyposis (NP). *Clin Exp Allergy*, 28(9), 1145-1152.
- Hamilton, D. W. (2008). Functional role of periostin in development and wound repair: implications for connective tissue disease. *J Cell Commun Signal*, 2(1-2), 9-17. doi: 10.1007/s12079-008-0023-5
- Hammad, H., & Lambrecht, B. N. (2008). Dendritic cells and epithelial cells: linking innate and adaptive immunity in asthma. *Nat Rev Immunol*, 8(3), 193-204. doi: 10.1038/nri2275
- Hammad, H., & Lambrecht, B. N. (2011). Dendritic cells and airway epithelial cells at the interface between innate and adaptive immune responses. *Allergy*, 66(5), 579-587. doi: 10.1111/j.1398-9995.2010.02528.x
- Harvey, R. J., Wallwork, B. D., & Lund, V. J. (2009). Anti-inflammatory effects of macrolides: applications in chronic rhinosinusitis. *Immunol Allergy Clin North Am*, 29(4), 689-703. doi: 10.1016/j.iac.2009.07.006
- Heinecke, L., Proud, D., Sanders, S., Schleimer, R. P., & Kim, J. (2008). Induction of B7-H1 and B7-DC expression on airway epithelial cells by the Toll-like receptor 3 agonist double-stranded RNA and human rhinovirus infection: In vivo and in vitro studies. *J Allergy Clin Immunol*, 121(5), 1155-1160. doi: 10.1016/j.jaci.2008.02.009
- Hekiart, A. M., Kofonow, J. M., Doghramji, L., Kennedy, D. W., Chiu, A. G., Palmer, J. N., . . . Cohen, N. A. (2009). Biofilms correlate with TH1 inflammation in the sinonasal tissue of patients with chronic rhinosinusitis. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 141(4), 448-453. doi: 10.1016/j.otohns.2009.06.090

- Herbst, T., Sichelstiel, A., Schar, C., Yadava, K., Burki, K., Cahenzli, J., . . . Harris, N. L. (2011). Dysregulation of allergic airway inflammation in the absence of microbial colonization. *Am J Respir Crit Care Med*, 184(2), 198-205. doi: 10.1164/rccm.201010-1574OC
- Hilty, M., Burke, C., Pedro, H., Cardenas, P., Bush, A., Bossley, C., . . . Cookson, W. O. (2010). Disordered microbial communities in asthmatic airways. *PLoS One*, 5(1), e8578. doi: 10.1371/journal.pone.0008578
- Hutcheson, P. S., Schubert, M. S., & Slavin, R. G. (2010). Distinctions between allergic fungal rhinosinusitis and chronic rhinosinusitis. *Am J Rhinol Allergy*, 24(6), 405-408. doi: 10.2500/ajra.2010.24.3533
- Huvenne, W., Callebaut, I., Reekmans, K., Hens, G., Bobic, S., Jorissen, M., . . . Hellings, P. W. (2010). Staphylococcus aureus enterotoxin B augments granulocyte migration and survival via airway epithelial cell activation. *Allergy*, 65(8), 1013-1020. doi: 10.1111/j.1398-9995.2009.02313.x
- Huvenne, W., Perez-Novo, C. A., Derycke, L., De Ruyck, N., Krysko, O., Maes, T., . . . Bachert, C. (2010). Different regulation of cigarette smoke induced inflammation in upper versus lower airways. *Respir Res*, 11, 100. doi: 10.1186/1465-9921-11-100
- Hwang, K. S., Park, I. H., Choi, H., Lee, S. H., Lee, S. H., & Lee, H. M. (2011). Increased expression of angiogenin in nasal polyps. *Am J Rhinol Allergy*, 25(1), e23-26. doi: 10.2500/ajra.2011.25.3563
- Inoue, Y., Matsuwaki, Y., Shin, S. H., Ponikau, J. U., & Kita, H. (2005). Nonpathogenic, environmental fungi induce activation and degranulation of human eosinophils. *J Immunol*, 175(8), 5439-5447.
- Jackson, D. J., & Johnston, S. L. (2010). The role of viruses in acute exacerbations of asthma. *J Allergy Clin Immunol*, 125(6), 1178-1187; quiz 1188-1179. doi: 10.1016/j.jaci.2010.04.021
- Jardeleza, C., Foreman, A., Baker, L., Paramasivan, S., Field, J., Tan, L. W., & Wormald, P. J. (2011). The effects of nitric oxide on Staphylococcus aureus biofilm growth and its implications in chronic rhinosinusitis. *Int Forum Allergy Rhinol*, 1(6), 438-444. doi: 10.1002/alr.20083
- Kanoh, S., Tanabe, T., & Rubin, B. K. (2011). IL-13-induced MUC5AC production and goblet cell differentiation is steroid resistant in human airway cells. *Clin Exp Allergy*, 41(12), 1747-1756. doi: 10.1111/j.1365-2222.2011.03852.x
- Karasuyama, H., Mukai, K., Tsujimura, Y., & Obata, K. (2009). Newly discovered roles for basophils: a neglected minority gains new respect. *Nat Rev Immunol*, 9(1), 9-13. doi: 10.1038/nri2458
- Kato, A., Peters, A., Suh, L., Carter, R., Harris, K. E., Chandra, R., . . . Schleimer, R. P. (2008). Evidence of a role for B cell-activating factor of the TNF family in the pathogenesis of chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *J Allergy Clin Immunol*, 121(6), 1385-1392, 1392.e1381-1382. doi: 10.1016/j.jaci.2008.03.002
- Kern, R. C., Conley, D. B., Walsh, W., Chandra, R., Kato, A., Tripathi-Peters, A., . . . Schleimer, R. P. (2008). Perspectives on the etiology of chronic rhinosinusitis: an immune barrier hypothesis. *Am J Rhinol*, 22(6), 549-559. doi: 10.2500/ajr.2008.22.3228
- Kim, H. J., Lee, K., Yoo, J. B., Song, J. W., & Yoon, J. H. (2006). Bacteriological findings and antimicrobial susceptibility in chronic sinusitis with nasal polyp. *Acta Otolaryngol*, 126(5), 489-497. doi: 10.1080/00016480500437385
- Kim, S. T., Cha, H. E., Kim, D. Y., Han, G. C., Chung, Y. S., Lee, Y. J., . . . Lee, H. M. (2003). Antimicrobial peptide LL-37 is upregulated in chronic nasal inflammatory disease. *Acta Otolaryngol*, 123(1), 81-85. doi: 10.1080/0036554021000028089
- Kirihene, R. K., Rees, G., & Wormald, P. J. (2002). The influence of the size of the maxillary sinus

ostium on the nasal and sinus nitric oxide levels. *Am J Rhinol*, 16(5), 261-264.

Kirsche, H., Niederfuhr, A., Deutschle, T., Fuchs, C., & Riechelmann, H. (2010). Ratio of myeloid and plasmacytoid dendritic cells and TH2 skew in CRS with nasal polyps. *Allergy*, 65(1), 24-31. doi: 10.1111/j.1398-9995.2009.02174.x

Kohlmeier, J. E., & Woodland, D. L. (2009). Immunity to respiratory viruses. *Annu Rev Immunol*, 27, 61-82. doi: 10.1146/annurev.immunol.021908.132625

Kouzaki, H., Seno, S., Fukui, J., Owaki, S., & Shimizu, T. (2009). Role of platelet-derived growth factor in airway remodeling in rhinosinusitis. *Am J Rhinol Allergy*, 23(3), 273-280. doi: 10.2500/ajra.2009.23.3310

Kowalski, M. L., Lewandowska, A., Wozniak, J., Makowska, J., Jankowski, A., & DuBuske, L. (2005). Inhibition of nasal polyp mast cell and eosinophil activation by desloratadine. *Allergy*, 60(1), 80-85. doi: 10.1111/j.1398-9995.2005.00642.x

Krysko, O., Holtappels, G., Zhang, N., Kubica, M., Deswarte, K., Derycke, L., . . . Bachert, C. (2011). Alternatively activated macrophages and impaired phagocytosis of *S. aureus* in chronic rhinosinusitis. *Allergy*, 66(3), 396-403. doi: 10.1111/j.1398-9995.2010.02498.x

Krzeski, A., Galewicz, A., Chmielewski, R., & Kisiel, M. (2011). Influence of cigarette smoking on endoscopic sinus surgery long-term outcomes. *Rhinology*, 49(5), 577-582. doi: 10.4193/Rhino10.038

Lee, H. M., Kang, H. J., Woo, J. S., Chae, S. W., Lee, S. H., & Hwang, S. J. (2006). Upregulation of surfactant protein A in chronic rhinosinusitis. *Laryngoscope*, 116(2), 328-330. doi: 10.1097/01.mlg.0000194223.22763.5f

Lee, H. S., Myers, A., & Kim, J. (2009). Vascular endothelial growth factor drives autocrine epithelial cell proliferation and survival in chronic rhinosinusitis with nasal polyposis. *Am J Respir Crit Care Med*, 180(11), 1056-1067. doi: 10.1164/rccm.200905-0740OC

Lee, J. T., Kennedy, D. W., Palmer, J. N., Feldman, M., & Chiu, A. G. (2006). The incidence of concurrent osteitis in patients with chronic rhinosinusitis: a clinicopathological study. *Am J Rhinol*, 20(3), 278-282.

Lemon, K. P., Klepac-Ceraj, V., Schiffer, H. K., Brodie, E. L., Lynch, S. V., & Kolter, R. (2010). Comparative analyses of the bacterial microbiota of the human nostril and oropharynx. *MBio*, 1(3). doi: 10.1128/mBio.00129-10

Leung, R. M., Kern, R. C., Conley, D. B., Tan, B. K., & Chandra, R. K. (2011). Osteomeatal complex obstruction is not associated with adjacent sinus disease in chronic rhinosinusitis with polyps. *Am J Rhinol Allergy*, 25(6), 401-403. doi: 10.2500/ajra.2011.25.3672

Leung, R. S., & Katial, R. (2008). The diagnosis and management of acute and chronic sinusitis. *Prim Care*, 35(1), 11-24, v-vi. doi: 10.1016/j.pop.2007.09.002

Li, C. W., Shi, L., Zhang, K. K., Li, T. Y., Lin, Z. B., Lim, M. K., . . . Wang de, Y. (2011). Role of p63/p73 in epithelial remodeling and their response to steroid treatment in nasal polyposis. *J Allergy Clin Immunol*, 127(3), 765-772.e761-762. doi: 10.1016/j.jaci.2010.12.011

Lindberg, S., Cervin, A., & Runer, T. (1997). Low levels of nasal nitric oxide (NO) correlate to impaired mucociliary function in the upper airways. *Acta Otolaryngol*, 117(5), 728-734.

Lindberg, S., Cervin, A., & Runer, T. (1997). Nitric oxide (NO) production in the upper airways is decreased in chronic sinusitis. *Acta Otolaryngol*, 117(1), 113-117.

Liu, F., Zhang, J., Liu, Y., Zhang, N., Holtappels, G., Lin, P., . . . Bachert, C. (2010). Inflammatory profiles

in nasal mucosa of patients with persistent vs intermittent allergic rhinitis. *Allergy*, 65(9), 1149-1157. doi: 10.1111/j.1398-9995.2010.02340.x

Lu, X., Zhang, X. H., Wang, H., Long, X. B., You, X. J., Gao, Q. X., . . . Liu, Z. (2009). Expression of osteopontin in chronic rhinosinusitis with and without nasal polyps. *Allergy*, 64(1), 104-111. doi: 10.1111/j.1398-9995.2008.01829.x

Lundberg, J. O., Farkas-Szallasi, T., Weitzberg, E., Rinder, J., Lidholm, J., Anggaard, A., . . . Alving, K. (1995). High nitric oxide production in human paranasal sinuses. *Nat Med*, 1(4), 370-373.

Luong, A., Davis, L. S., & Marple, B. F. (2009). Peripheral blood mononuclear cells from allergic fungal rhinosinusitis adults express a Th2 cytokine response to fungal antigens. *Am J Rhinol Allergy*, 23(3), 281-287. doi: 10.2500/ajra.2009.23.3311

Mackay, F., Woodcock, S. A., Lawton, P., Ambrose, C., Baetscher, M., Schneider, P., . . . Browning, J. L. (1999). Mice transgenic for BAFF develop lymphocytic disorders along with autoimmune manifestations. *J Exp Med*, 190(11), 1697-1710.

Malekzadeh, S., & McGuire, J. F. (2003). The new histologic classification of chronic rhinosinusitis. *Curr Allergy Asthma Rep*, 3(3), 221-226.

Mansson, A., Bogefors, J., Cervin, A., Uddman, R., & Cardell, L. O. (2011). NOD-like receptors in the human upper airways: a potential role in nasal polyposis. *Allergy*, 66(5), 621-628. doi: 10.1111/j.1398-9995.2010.02527.x

Mantovani, A., Cassatella, M. A., Costantini, C., & Jaillon, S. (2011). Neutrophils in the activation and regulation of innate and adaptive immunity. *Nat Rev Immunol*, 11(8), 519-531. doi: 10.1038/nri3024

Martinez, F. O., Helming, L., & Gordon, S. (2009). Alternative activation of macrophages: an immunologic functional perspective. *Annu Rev Immunol*, 27, 451-483. doi: 10.1146/annurev.immunol.021908.132532

Martinez-Anton, A., Roca-Ferrer, J., & Mullol, J. (2006). Mucin gene expression in rhinitis syndromes. *Curr Allergy Asthma Rep*, 6(3), 189-197.

Matsukura, S., Stellato, C., Plitt, J. R., Bickel, C., Miura, K., Georas, S. N., . . . Schleimer, R. P. (1999). Activation of eotaxin gene transcription by NF-kappa B and STAT6 in human airway epithelial cells. *J Immunol*, 163(12), 6876-6883.

Matsune, S., Kono, M., Sun, D., Ushikai, M., & Kurono, Y. (2003). Hypoxia in paranasal sinuses of patients with chronic sinusitis with or without the complication of nasal allergy. *Acta Otolaryngol*, 123(4), 519-523.

Matsuwaki, Y., Ookushi, T., Asaka, D., Mori, E., Nakajima, T., Yoshida, T., . . . Moriyama, H. (2008). Chronic rhinosinusitis: risk factors for the recurrence of chronic rhinosinusitis based on 5-year follow-up after endoscopic sinus surgery. *Int Arch Allergy Immunol*, 146 Suppl 1, 77-81. doi: 10.1159/000126066

Mulligan, J. K., Mulligan, R. M., Atkinson, C., & Schlosser, R. J. (2011). Human sinonasal epithelial cells direct dendritic function and T-cell T helper 1/T helper 2 skewing following *Aspergillus* exposure. *Int Forum Allergy Rhinol*, 1(4), 268-274. doi: 10.1002/alr.20055

Okano, M., Fujiwara, T., Haruna, T., Kariya, S., Makihara, S., Higaki, T., & Nishizaki, K. (2009). Prostaglandin E(2) suppresses staphylococcal enterotoxin-induced eosinophilia-associated cellular responses dominantly through an E-prostanoid 2-mediated pathway in nasal polyps. *J Allergy Clin Immunol*,

123(4), 868-874.e813. doi: 10.1016/j.jaci.2009.01.047

Okano, M., Fujiwara, T., Yamamoto, M., Sugata, Y., Matsumoto, R., Fukushima, K., . . . Nishizaki, K. (2006). Role of prostaglandin D2 and E2 terminal synthases in chronic rhinosinusitis. *Clin Exp Allergy*, 36(8), 1028-1038. doi: 10.1111/j.1365-2222.2006.02528.x

Orlandi, R. R., & Marple, B. F. (2010). Fungus and chronic rhinosinusitis: weighing the evidence. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 143(5), 611-613. doi: 10.1016/j.otohns.2010.07.002

Palmer, J. N. (2005). Bacterial biofilms: do they play a role in chronic sinusitis? *Otolaryngol Clin North Am*, 38(6), 1193-1201, viii. doi: 10.1016/j.otc.2005.07.004

Pant, H., Kette, F. E., Smith, W. B., Macardle, P. J., & Wormald, P. J. (2006). Eosinophilic mucus chronic rhinosinusitis: clinical subgroups or a homogeneous pathogenic entity? *Laryngoscope*, 116(7), 1241-1247. doi: 10.1097/01.mlg.0000224547.14519.ad

Patou, J., Holtappels, G., Affleck, K., Gevaert, P., Perez-Novo, C., Van Cauwenberge, P., & Bachert, C. (2009). Enhanced release of IgE-dependent early phase mediators from nasal polyp tissue. *J Inflamm (Lond)*, 6, 11. doi: 10.1186/1476-9255-6-11

Pawankar, R., Lee, K. H., Nonaka, M., & Takizawa, R. (2007). Role of mast cells and basophils in chronic rhinosinusitis. *Clin Allergy Immunol*, 20, 93-101.

Payne, S. C., Early, S. B., Huyett, P., Han, J. K., Borish, L., & Steinke, J. W. (2011). Evidence for distinct histologic profile of nasal polyps with and without eosinophilia. *Laryngoscope*, 121(10), 2262-2267. doi: 10.1002/lary.21969

Payne, S. C., Han, J. K., Huyett, P., Negri, J., Kropf, E. Z., Borish, L., & Steinke, J. W. (2008). Microarray analysis of distinct gene transcription profiles in non-eosinophilic chronic sinusitis with nasal polyps. *Am J Rhinol*, 22(6), 568-581. doi: 10.2500/ajr.2008.22.3233

Pearlman, A. N., Chandra, R. K., Chang, D., Conley, D. B., Tripathi-Peters, A., Grammer, L. C., . . . Kern, R. C. (2009). Relationships between severity of chronic rhinosinusitis and nasal polyposis, asthma, and atopy. *Am J Rhinol Allergy*, 23(2), 145-148. doi: 10.2500/ajra.2009.23.3284

Pedersen, M., Sakakura, Y., Winther, B., Brofeldt, S., & Mygind, N. (1983). Nasal mucociliary transport, number of ciliated cells, and beating pattern in naturally acquired common colds. *Eur J Respir Dis Suppl*, 128 (Pt 1), 355-365.

Perez-Novo, C. A., Watelet, J. B., Claeys, C., Van Cauwenberge, P., & Bachert, C. (2005). Prostaglandin, leukotriene, and lipoxin balance in chronic rhinosinusitis with and without nasal polyposis. *J Allergy Clin Immunol*, 115(6), 1189-1196. doi: 10.1016/j.jaci.2005.02.029

Perloff, J. R., Gannon, F. H., Bolger, W. E., Montone, K. T., Orlandi, R., & Kennedy, D. W. (2000). Bone involvement in sinusitis: an apparent pathway for the spread of disease. *Laryngoscope*, 110(12), 2095-2099. doi: 10.1097/00005537-200012000-00023

Peters, A. T., Kato, A., Zhang, N., Conley, D. B., Suh, L., Tancowny, B., . . . Schleimer, R. P. (2010). Evidence for altered activity of the IL-6 pathway in chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *J Allergy Clin Immunol*, 125(2), 397-403.e310. doi: 10.1016/j.jaci.2009.10.072

Peterson, D. (2012). Am I TH1 or TH2 or TH17?, from <http://livingwellnessblog.wordpress.com/2012/10/12/am-i-th1-or-th2-or-th17/>

- Peterson, S., Poposki, J. A., Nagarkar, D. R., Chustz, R. T., Peters, A. T., Suh, L. A., . . . Kato, A. (2012). Increased expression of CC chemokine ligand 18 in patients with chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *J Allergy Clin Immunol*, 129(1), 119-127.e111-119. doi: 10.1016/j.jaci.2011.08.021
- Phillips, P. S., Sacks, R., Marcells, G. N., Cohen, N. A., & Harvey, R. J. (2011). Nasal nitric oxide and sinonasal disease: a systematic review of published evidence. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 144(2), 159-169.
- Picado, C., Fernandez-Morata, J. C., Juan, M., Roca-Ferrer, J., Fuentes, M., Xaubet, A., & Mullol, J. (1999). Cyclooxygenase-2 mRNA is downexpressed in nasal polyps from aspirin-sensitive asthmatics. *Am J Respir Crit Care Med*, 160(1), 291-296. doi: 10.1164/ajrccm.160.1.9808048
- Polzehl, D., Moeller, P., Riechelmann, H., & Perner, S. (2006). Distinct features of chronic rhinosinusitis with and without nasal polyps. *Allergy*, 61(11), 1275-1279. doi: 10.1111/j.1398-9995.2006.01132.x
- Ponikau, J. U., Sherris, D. A., Kern, E. B., Homburger, H. A., Frigas, E., Gaffey, T. A., & Roberts, G. D. (1999). The diagnosis and incidence of allergic fungal sinusitis. *Mayo Clin Proc*, 74(9), 877-884. doi: 10.4065/74.9.877
- Ponikau, J. U., Sherris, D. A., Weaver, A., & Kita, H. (2005). Treatment of chronic rhinosinusitis with intranasal amphotericin B: a randomized, placebo-controlled, double-blind pilot trial. *J Allergy Clin Immunol*, 115(1), 125-131. doi: 10.1016/j.jaci.2004.09.037
- Poposki, J. A., Uzzaman, A., Nagarkar, D. R., Chustz, R. T., Peters, A. T., Suh, L. A., . . . Kato, A. (2011). Increased expression of the chemokine CCL23 in eosinophilic chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *J Allergy Clin Immunol*, 128(1), 73-81.e74. doi: 10.1016/j.jaci.2011.03.017
- Psaltis, A. J., Bruhn, M. A., Ooi, E. H., Tan, L. W., & Wormald, P. J. (2007). Nasal mucosa expression of lactoferrin in patients with chronic rhinosinusitis. *Laryngoscope*, 117(11), 2030-2035. doi: 10.1097/MLG.0b013e31812e01ab
- Psaltis, A. J., Weitzel, E. K., Ha, K. R., & Wormald, P. J. (2008). The effect of bacterial biofilms on post-sinus surgical outcomes. *Am J Rhinol*, 22(1), 1-6. doi: 10.2500/ajr.2008.22.3119
- Ramanathan, M., Jr., Lee, W. K., Dubin, M. G., Lin, S., Spannhake, E. W., & Lane, A. P. (2007). Sinonasal epithelial cell expression of toll-like receptor 9 is decreased in chronic rhinosinusitis with polyps. *Am J Rhinol*, 21(1), 110-116.
- Ramanathan, M., Jr., Lee, W. K., & Lane, A. P. (2006). Increased expression of acidic mammalian chitinase in chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *Am J Rhinol*, 20(3), 330-335.
- Ramanathan, M., Jr., Lee, W. K., Spannhake, E. W., & Lane, A. P. (2008). Th2 cytokines associated with chronic rhinosinusitis with polyps down-regulate the antimicrobial immune function of human sinonasal epithelial cells. *Am J Rhinol*, 22(2), 115-121. doi: 10.2500/ajr.2008.22.3136
- Ramanathan, M., Jr., Spannhake, E. W., & Lane, A. P. (2007). Chronic rhinosinusitis with nasal polyps is associated with decreased expression of mucosal interleukin 22 receptor. *Laryngoscope*, 117(10), 1839-1843. doi: 10.1097/MLG.0b013e31811edd4f
- Richer, S. L., Truong-Tran, A. Q., Conley, D. B., Carter, R., Vermeylen, D., Grammer, L. C., . . . Schleimer, R. P. (2008). Epithelial genes in chronic rhinosinusitis with and without nasal polyps. *Am J Rhinol*, 22(3), 228-234. doi: 10.2500/ajr.2008.22.3162
- Rogers, G. A., Den Beste, K., Parkos, C. A., Nusrat, A., Delgaudio, J. M., & Wise, S. K. (2011). Epithelial



tight junction alterations in nasal polyposis. *Int Forum Allergy Rhinol*, 1(1), 50-54. doi: 10.1002/alr.20014

Romani, L. (2011). Immunity to fungal infections. *Nat Rev Immunol*, 11(4), 275-288. doi: 10.1038/nri2939

Rudack, C., Sachse, F., Albert, N., Becker, K., & von Eiff, C. (2009). Immunomodulation of nasal epithelial cells by Staphylococcus aureus-derived serine proteases. *J Immunol*, 183(11), 7592-7601. doi: 10.4049/jimmunol.0803902

Rudack, C., Sachse, F., & Alberty, J. (2006). Primary role of growth-related oncogene-alpha and granulocyte chemotactic protein-2 as neutrophil chemoattractants in chronic rhinosinusitis. *Clin Exp Allergy*, 36(6), 748-759. doi: 10.1111/j.1365-2222.2006.02501.x

Rudmik, L., Mace, J. C., & Smith, T. L. (2011). Smoking and endoscopic sinus surgery: does smoking volume contribute to clinical outcome. *Int Forum Allergy Rhinol*, 1(3), 145-152. doi: 10.1002/alr.20045

Ryan, W. R., Ramachandra, T., & Hwang, P. H. (2011). Correlations between symptoms, nasal endoscopy, and in-office computed tomography in post-surgical chronic rhinosinusitis patients. *Laryngoscope*, 121(3), 674-678. doi: 10.1002/lary.21394

Saito, D. M., Innes, A. L., & Pletcher, S. D. (2010). Rheologic properties of sinonasal mucus in patients with chronic sinusitis. *Am J Rhinol Allergy*, 24(1), 1-5. doi: 10.2500/ajra.2010.24.3420

Saitoh, T., Kusunoki, T., Yao, T., Kawano, K., Kojima, Y., Miyahara, K., . . . Ikeda, K. (2009). Relationship between epithelial damage or basement membrane thickness and eosinophilic infiltration in nasal polyps with chronic rhinosinusitis. *Rhinology*, 47(3), 275-279.

Sampson, A. P. (2011). Leukotriene C4 synthase: the engine of aspirin intolerance? *Clin Exp Allergy*, 41(8), 1050-1053. doi: 10.1111/j.1365-2222.2011.03786.x

Sanchez-Segura, A., Brieva, J. A., & Rodriguez, C. (1998). T lymphocytes that infiltrate nasal polyps have a specialized phenotype and produce a mixed TH1/TH2 pattern of cytokines. *J Allergy Clin Immunol*, 102(6 Pt 1), 953-960.

Sasama, J., Sherris, D. A., Shin, S. H., Kephart, G. M., Kern, E. B., & Ponikau, J. U. (2005). New paradigm for the roles of fungi and eosinophils in chronic rhinosinusitis. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg*, 13(1), 2-8.

Schleimer, R. K., A. Kern, R. (2012). Eosinophils in CRS. In J. R. Lee, H. (Ed.), *Eosinophils in Health and Disease* (1st Edition ed., pp. 508-518). United States: Elsevier.

Schleimer, R. P., Kato, A., Kern, R., Kuperman, D., & Avila, P. C. (2007). Epithelium: at the interface of innate and adaptive immune responses. *J Allergy Clin Immunol*, 120(6), 1279-1284. doi: 10.1016/j.jaci.2007.08.046

Schratl, P., Royer, J. F., Kostenis, E., Ulven, T., Sturm, E. M., Waldhoer, M., . . . Heinemann, A. (2007). The role of the prostaglandin D2 receptor, DP, in eosinophil trafficking. *J Immunol*, 179(7), 4792-4799.

Sejima, T., Holtappels, G., & Bachert, C. (2011). The expression of fibrinolytic components in chronic paranasal sinus disease. *Am J Rhinol Allergy*, 25(1), 1-6. doi: 10.2500/ajra.2011.25.3537

Seshadri, S., Lin, D. C., Rosati, M., Carter, R. G., Norton, J. E., Suh, L., . . . Schleimer, R. P. (2012). Reduced expression of antimicrobial PLUNC proteins in nasal polyp tissues of patients with chronic rhinosinusitis. *Allergy*, 67(7), 920-928. doi: 10.1111/j.1398-9995.2012.02848.x

Sha, Q., Truong-Tran, A. Q., Plitt, J. R., Beck, L. A., & Schleimer, R. P. (2004). Activation of airway

epithelial cells by toll-like receptor agonists. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 31(3), 358-364. doi: 10.1165/rcmb.2003-0388OC

Shimizu, S., Gabazza, E. C., Ogawa, T., Tojima, I., Hoshi, E., Kouzaki, H., & Shimizu, T. (2011). Role of thrombin in chronic rhinosinusitis-associated tissue remodeling. *Am J Rhinol Allergy*, 25(1), 7-11. doi: 10.2500/ajra.2011.25.3535

Shin, S. H., Ponikau, J. U., Sherris, D. A., Congdon, D., Frigas, E., Homburger, H. A., . . . Kita, H. (2004). Chronic rhinosinusitis: an enhanced immune response to ubiquitous airborne fungi. *J Allergy Clin Immunol*, 114(6), 1369-1375. doi: 10.1016/j.jaci.2004.08.012

Shun, C. T., Lin, S. K., Hong, C. Y., Huang, H. M., & Liu, C. M. (2011). Hypoxia induces cysteine-rich 61, vascular endothelial growth factor, and interleukin-8 expressions in human nasal polyp fibroblasts: An implication of neutrophils in the pathogenesis of nasal polyposis. *Am J Rhinol Allergy*, 25(1), 15-18. doi: 10.2500/ajra.2011.25.3557

Singhal, D., Psaltis, A. J., Foreman, A., & Wormald, P. J. (2010). The impact of biofilms on outcomes after endoscopic sinus surgery. *Am J Rhinol Allergy*, 24(3), 169-174. doi: 10.2500/ajra.2010.24.3462

Sly, P. D., Kusel, M., & Holt, P. G. (2010). Do early-life viral infections cause asthma? *J Allergy Clin Immunol*, 125(6), 1202-1205. doi: 10.1016/j.jaci.2010.01.024

Snelgrove, R. J., Jackson, P. L., Hardison, M. T., Noerager, B. D., Kinloch, A., Gaggar, A., . . . Blalock, J. E. (2010). A critical role for LTA4H in limiting chronic pulmonary neutrophilic inflammation. *Science*, 330(6000), 90-94. doi: 10.1126/science.1190594

Sobol, S. E., Christodoulopoulos, P., Manoukian, J. J., Hauber, H. P., Frenkiel, S., Desrosiers, M., . . . Hamid, Q. (2002). Cytokine profile of chronic sinusitis in patients with cystic fibrosis. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*, 128(11), 1295-1298.

Spits, H., & Di Santo, J. P. (2011). The expanding family of innate lymphoid cells: regulators and effectors of immunity and tissue remodeling. *Nat Immunol*, 12(1), 21-27. doi: 10.1038/ni.1962

Stewart, R. A., Ram, B., Hamilton, G., Weiner, J., & Kane, K. J. (2008). Montelukast as an adjunct to oral and inhaled steroid therapy in chronic nasal polyposis. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 139(5), 682-687. doi: 10.1016/j.otohns.2008.07.010

Stone, K. D., Prussin, C., & Metcalfe, D. D. (2010). IgE, mast cells, basophils, and eosinophils. *J Allergy Clin Immunol*, 125(2 Suppl 2), S73-80. doi: 10.1016/j.jaci.2009.11.017

Symon, F. A., Walsh, G. M., Watson, S. R., & Wardlaw, A. J. (1994). Eosinophil adhesion to nasal polyp endothelium is P-selectin-dependent. *J Exp Med*, 180(1), 371-376.

Tan, B. K., Schleimer, R. P., & Kern, R. C. (2010). Perspectives on the etiology of chronic rhinosinusitis. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg*, 18(1), 21-26. doi: 10.1097/MOO.0b013e3283350053

Tieu, D. D., Peters, A. T., Carter, R. G., Suh, L., Conley, D. B., Chandra, R., . . . Schleimer, R. P. (2010). Evidence for diminished levels of epithelial psoriasin and calprotectin in chronic rhinosinusitis. *J Allergy Clin Immunol*, 125(3), 667-675. doi: 10.1016/j.jaci.2009.11.045

Tomassen, P., Van Zele, T., Zhang, N., Perez-Novoa, C., Van Bruaene, N., Gevaert, P., & Bachert, C. (2011). Pathophysiology of chronic rhinosinusitis. *Proc Am Thorac Soc*, 8(1), 115-120. doi: 10.1513/pats.201005-036RN

Toppila-Salmi, S. K., Myller, J. P., Torkkeli, T. V., Muhonen, J. V., Renkonen, J. A., Rautiainen, M. E., &

- Renkonen, R. L. (2005). Endothelial L-selectin ligands in sinus mucosa during chronic maxillary rhinosinusitis. *Am J Respir Crit Care Med*, 171(12), 1350-1357. doi: 10.1164/rccm.200406-775OC
- Valera, F. C. P., Tamashiro, E., & Anselmo-Lima, W. T. (2012). *Glucocorticoid Resistance in the Upper Respiratory Airways*.
- Van Bruaene, N., & Bachert, C. (2011). Tissue remodeling in chronic rhinosinusitis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*, 11(1), 8-11. doi: 10.1097/ACI.0b013e32834233ef
- Van Bruaene, N., Derycke, L., Perez-Novó, C. A., Gevaert, P., Holtappels, G., De Ruyck, N., . . . Bachert, C. (2009). TGF-beta signaling and collagen deposition in chronic rhinosinusitis. *J Allergy Clin Immunol*, 124(2), 253-259. doi: 10.1016/j.jaci.2009.04.013
- Van Bruaene, N., Perez-Novó, C. A., Basinski, T. M., Van Zele, T., Holtappels, G., De Ruyck, N., . . . Gevaert, P. (2008). T-cell regulation in chronic paranasal sinus disease. *J Allergy Clin Immunol*, 121(6), 1435-1441. doi: 10.1016/j.jaci.2008.02.018
- Van Crombruggen, K., Zhang, N., Gevaert, P., Tomassen, P., & Bachert, C. (2011). Pathogenesis of chronic rhinosinusitis: inflammation. *J Allergy Clin Immunol*, 128(4), 728-732. doi: 10.1016/j.jaci.2011.07.049
- Van Zele, T., Claey's, S., Gevaert, P., Van Maele, G., Holtappels, G., Van Cauwenberge, P., & Bachert, C. (2006). Differentiation of chronic sinus diseases by measurement of inflammatory mediators. *Allergy*, 61(11), 1280-1289. doi: 10.1111/j.1398-9995.2006.01225.x
- Van Zele, T., Coppieters, F., Gevaert, P., Holtappels, G., Van Cauwenberge, P., & Bachert, C. (2009). Local complement activation in nasal polyposis. *Laryngoscope*, 119(9), 1753-1758. doi: 10.1002/lary.20484
- Van Zele, T., Gevaert, P., Holtappels, G., Beule, A., Wormald, P. J., Mayr, S., . . . Bachert, C. (2010). Oral steroids and doxycycline: two different approaches to treat nasal polyps. *J Allergy Clin Immunol*, 125(5), 1069-1076. doi: 10.1016/j.jaci.2010.02.020
- Virgin, F., Zhang, S., Schuster, D., Azbell, C., Fortenberry, J., Sorscher, E. J., & Woodworth, B. A. (2010). The bioflavonoid compound, sinupret, stimulates transepithelial chloride transport in vitro and in vivo. *Laryngoscope*, 120(5), 1051-1056. doi: 10.1002/lary.20871
- Vroling, A. B., Fokkens, W. J., & van Drunen, C. M. (2008). How epithelial cells detect danger: aiding the immune response. *Allergy*, 63(9), 1110-1123. doi: 10.1111/j.1398-9995.2008.01785.x
- Wang, J. H., Kwon, H. J., & Jang, Y. J. (2010). Staphylococcus aureus increases cytokine and matrix metalloproteinase expression in nasal mucosae of patients with chronic rhinosinusitis and nasal polyps. *Am J Rhinol Allergy*, 24(6), 422-427. doi: 10.2500/ajra.2010.24.3509
- Watanabe, K., Shirasaki, H., Kanaizumi, E., & Himi, T. (2004). Effects of glucocorticoids on infiltrating cells and epithelial cells of nasal polyps. *Ann Otol Rhinol Laryngol*, 113(6), 465-473.
- Weathington, N. M., van Houwelingen, A. H., Noerager, B. D., Jackson, P. L., Kraneveld, A. D., Galin, F. S., . . . Blalock, J. E. (2006). A novel peptide CXCR ligand derived from extracellular matrix degradation during airway inflammation. *Nat Med*, 12(3), 317-323. doi: 10.1038/nm1361
- Wittekindt, C., Hess, A., Bloch, W., Sultanie, S., & Michel, O. (2002). Immunohistochemical expression of VEGF and VEGF receptors in nasal polyps as compared to normal turbinate mucosa. *Eur Arch Otorhinolaryngol*, 259(6), 294-298. doi: 10.1007/s00405-002-0467-9
- Wolff, J. (2007). Eicosanoid synthesis. Retrieved April, 14, 2014, from [http://en.wikipedia.org/wiki/File:Eicosanoid\\_synthesis.svg](http://en.wikipedia.org/wiki/File:Eicosanoid_synthesis.svg)

Wood, A. J., Fraser, J., Swift, S., Amirapu, S., & Douglas, R. G. (2011). Are biofilms associated with an inflammatory response in chronic rhinosinusitis? *Int Forum Allergy Rhinol*, 1(5), 335-339. doi: 10.1002/alr.20060

Xue, L., Gyles, S. L., Wetley, F. R., Gazi, L., Townsend, E., Hunter, M. G., & Pettipher, R. (2005). Prostaglandin D2 causes preferential induction of proinflammatory Th2 cytokine production through an action on chemoattractant receptor-like molecule expressed on Th2 cells. *J Immunol*, 175(10), 6531-6536.

Yamin, M., Holbrook, E. H., Gray, S. T., Harold, R., Busaba, N., Sridhar, A., . . . Hamilos, D. L. (2008). Cigarette smoke combined with Toll-like receptor 3 signaling triggers exaggerated epithelial regulated upon activation, normal T-cell expressed and secreted/CCL5 expression in chronic rhinosinusitis. *J Allergy Clin Immunol*, 122(6), 1145-1153.e1143. doi: 10.1016/j.jaci.2008.09.033

Yao, T., Kojima, Y., Koyanagi, A., Yokoi, H., Saito, T., Kawano, K., . . . Ikeda, K. (2009). Eotaxin-1, -2, and -3 immunoreactivity and protein concentration in the nasal polyps of eosinophilic chronic rhinosinusitis patients. *Laryngoscope*, 119(6), 1053-1059. doi: 10.1002/lary.20191

Zhang, N., Holtappels, G., Claeys, C., Huang, G., van Cauwenberge, P., & Bachert, C. (2006). Pattern of inflammation and impact of *Staphylococcus aureus* enterotoxins in nasal polyps from southern China. *Am J Rhinol*, 20(4), 445-450.

Zhang, S., Smith, N., Schuster, D., Azbell, C., Sorscher, E. J., Rowe, S. M., & Woodworth, B. A. (2011). Quercetin increases cystic fibrosis transmembrane conductance regulator-mediated chloride transport and ciliary beat frequency: therapeutic implications for chronic rhinosinusitis. *Am J Rhinol Allergy*, 25(5), 307-312. doi: 10.2500/ajra.2011.25.3643

Zhu, J., Yamane, H., & Paul, W. E. (2010). Differentiation of effector CD4 T cell populations (\*). *Annu Rev Immunol*, 28, 445-489. doi: 10.1146/annurev-immunol-030409-101212

Zuckerman, J. D., Lee, W. Y., DelGaudio, J. M., Moore, C. E., Nava, P., Nusrat, A., & Parkos, C. A. (2008). Pathophysiology of nasal polyposis: the role of desmosomal junctions. *Am J Rhinol*, 22(6), 589-597. doi: 10.2500/ajr.2008.22.3235